



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

10
137
PCT



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-23468

54. TÍTULO

ANTICUERPOS HUMANOS CONTRA CD20 HUMANO Y METODO
PARA UTILIZARLOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

TARRYTOWN, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

(FORMA P-10)

Cur
01-03-2010

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023468-00000-0000

Fecha: 2010-02-26 16:21:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **REGENERON
PHARMACEUTICALS, INC.**Sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de New York, Estados
Unidos de América.Dirección: 777 Old Saw Mill River Road,
Tarrytown,
New York 10591,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Tarrytown,
New York,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Joel H. MARTIN**
244 Church Road,
Putnam Valley,
New York 10579,
Estados Unidos de América**3. Sean STEVENS**
3001 Lexington Avenue,
Mohegan Lake,
New York 10547,
Estados Unidos de América**2. Li-Hsien WANG**
194 Briarwood Drive,
Somers,
New York 10589,
Estados Unidos de América**4. Erin M. ALLISON**
17 Paddock Lane,
Brewster,
New York 10503,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2008/071709Fecha: 31/07/2008Publicación Internacional No. WO 2009/018411Fecha: 05 de febrero de 2009

6

Título (54)**ANTICUERPOS HUMANOS CONTRA CD20 HUMANO Y MÉTODO PARA
UTILIZARLOS**

7

Clasificación Internacional (51) C07K 016/028 A61P 35/00A61K 39/395

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US

(32) Fecha

31/07/2007
03/03/2008

(31) Número de Solicitud

60/962,811
61/067,994

9

Comprobante de pago No.: 10-7,807**Fecha:** 01 de febrero de 2010**Comprobante de pago No.:** 10-7,898**Fecha:** 01 de febrero de 2010**Comprobante de pago No.:** 10-7,953**Fecha:** 01 de febrero de 2010

10

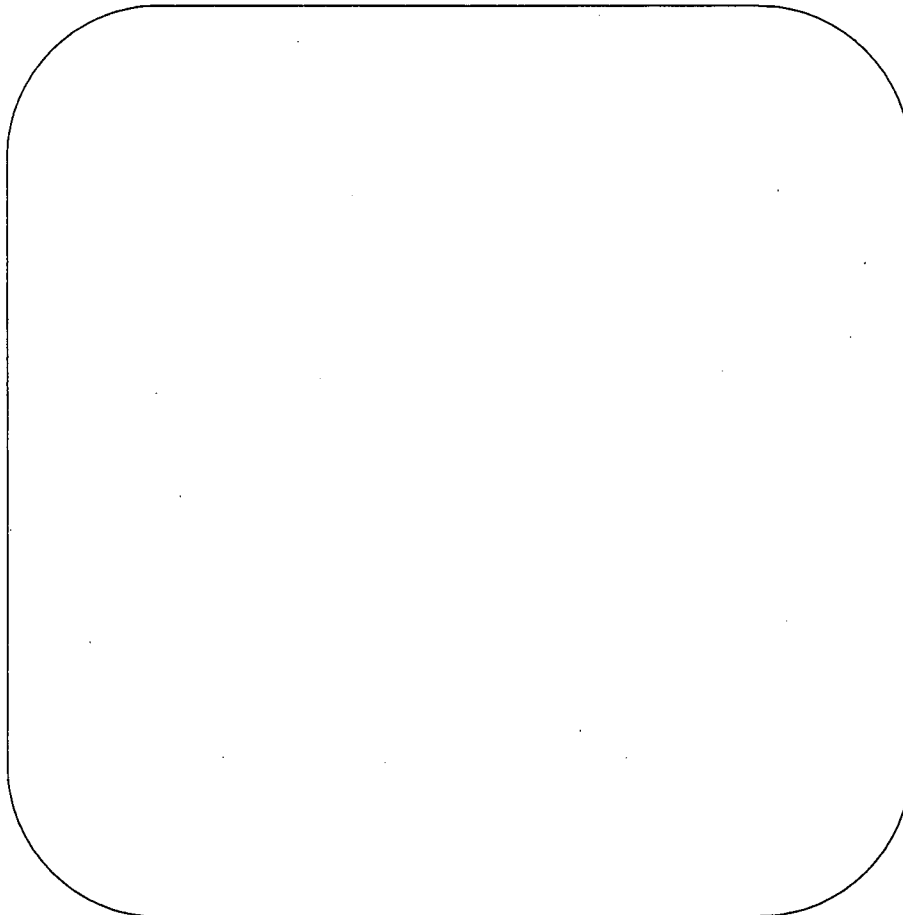
Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago 6 por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$156.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/018/411 A1

Descripción:

Páginas 25 en el idioma original

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

343

5

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

76813
73335

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Gloria D'Amico**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Queens**

Certified

5. At New York, New York 6. the 18th day of December 2003

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10643439A

9. Seal/Stamp

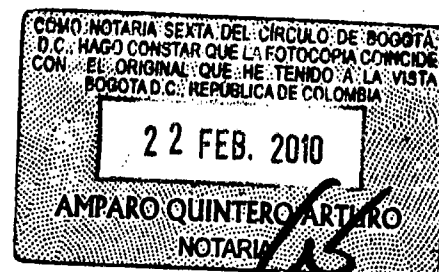
10. Signature



04135595.RSL (REV. 2/6/96)

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, United States of America

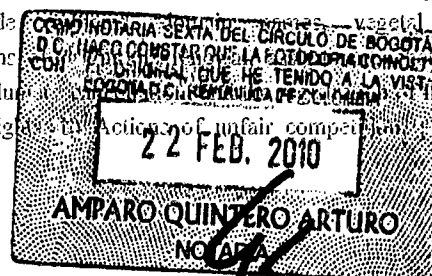
whereby ratify the patent app. #08138158 filed by Emilio Ferrero on December 30, 2008

por el presente nombramos a EMILIO FERPEÑO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en reconocimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, reuniéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERPEÑO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetable varieties and denominations of name or domicile, voluntary cancellation of name or domicile, voluntary cancellation of use of the above rights; and the registration of unfair competition; protection to the



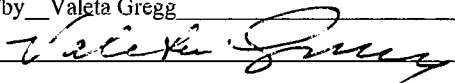
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licences, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 10 December 2008

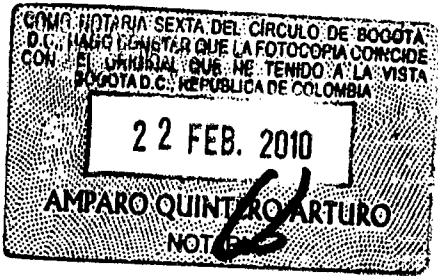
en/in Tarrytown, New York, US

por/by Valeta Gregg



Firma

Signature



State of New York
County of Queens

No: 160492

Form 1

GIORGIA D'AMICO, Clerk of the County of Queens, and Clerk of the Supreme Court in and for said county, the same being a court record having a seal, DO HEREBY CERTIFY THAT

Yang-Ni Yang
whose name is subscribed to the annexed original instrument has been commissioned and qualified as a NOTARY PUBLIC



and has filed his autograph signature in this office and that he/she was at the time of taking such proof or acknowledgment or oath duly authorized by the laws of the State of New York to take the same; that he is well acquainted with the handwriting of such public officer or has compared the signature on the certificate of proof or acknowledgment or oath with the autograph signature filed in his office by such public officer, and he believes that the signature on the original instrument is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and my official seal this

.....day of

DEC 16 2008

Georgia D'Amico
County Clerk, Queens County

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
22 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO A. TUNO
NOTARIA

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo
de _____
de la compa a _____,
sociedad que actualmente existe y est  organizada de acuerdo a
las leyes de _____,
que la dirección de dicha compa a es _____
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los
documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

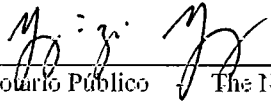
The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
of Valeta Gregg _____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of
Assistant general Counsel, Vice President, Patents _____
of the company
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
a company currently existing and organized under the laws
of New York, US

that the address is
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590,
United States of America
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.

Given and signed in Tarrytown, New York, US _____

On 10 December 2008 _____


El Notario Publico The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

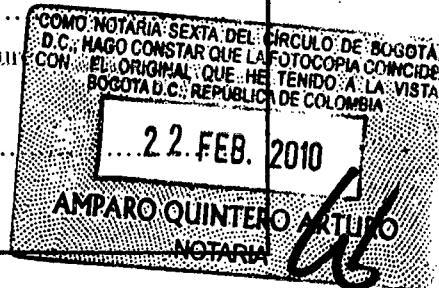
YING-ZI YANG
Notary Public - State of New York
No. 01YA6136005
Qualified in Queens County
My Comm. Expires Oct. 31, 2009

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at6. the
- by
- No.
- Seal/stamp10. Signature



10

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.03/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciliada en 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América, **por el presente ratifica la solicitud de patente #08138158 presentada por el Dr. Emilio Ferrero el 30 de diciembre de 2008** y adicionalmente otorga derechos de representación y poder a los Doctores Emilio Ferrero, tpa. 31929; Luz Clemencia de Páez tpa. 23555 y Daniel Páez, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 10 de diciembre de 2008 en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América por Valeta Gregg.

Firma _____ Firma Ilegible _____

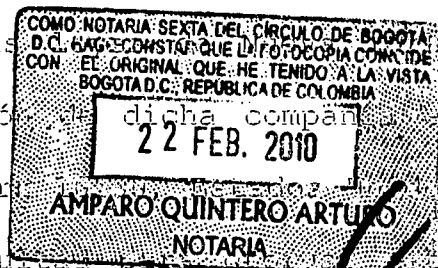
Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El suscrito Notario certifica: Que la firma que antecede de Valeta Gregg es auténtica, que el signatario desempeña actualmente en cargo de Asesor Legal Asistente, Vicepresidente, Patentes, de la compañía REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de los Estados Unidos de América, que la dirección de dicha compañía es 777 Old Mill River Road, Tarrytown, New York, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultades para firmar el presente documento.



El Notario Público tiene conocimiento y da fe de los hechos anteriores después de haber examinado los documentos correspondientes.

Dado y firmado en Tarrytown, Nueva York, Estados Unidos de América
el 10 de diciembre de 2008.

Firma Ilegible

El Notario Público

YING-ZI YANG
Notario Público - Estado de Nueva York
No. 01YA6136005
Calificado en el Condado de Queens
Mí Comisión Vence Oct. 31 de 2009

(Anexo)

Estado de Nueva York,)

No. 160492

Forma 1

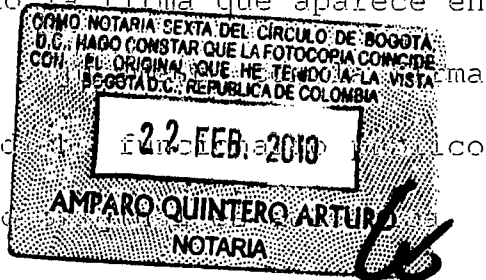
Condado de Queens

) Declaración Juramentada

Yo, GLORIA D'AMICO, Secretaria del Condado de Queens y
Secretario de la Corte Suprema en y para dicho condado, el cual es
un tribunal de registro que tiene por ley un sello, POR EL
PRESENTE CERTIFICO QUE

Ying-Zi Yang

cuyo nombre está suscrito en el anexo instrumento original ha sido
comisionado y calificado como NOTARIO PÚBLICO
y ha presentado su firma autógrafa en esta oficina y que al momento
de tomar dicha prueba o reconocimiento o juramento él/ella estaba
debidamente autorizado por las leyes del Estado de Nueva York para
tomar los mismos; que él está bien familiarizado con la escritura
de dicho funcionario público o ha comparado la firma que aparece en
el certificado de prueba o reconocimiento
autógrafa presentada ante su oficina por el funcionario público
y él considera que la firma en el documento



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y colocado mí sello oficial al
presente hoy

DIC 16 DE 2008

Diego F. Vargas Z.
DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL

Firma ilegible RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA
Secretario de Condado, Condado de Queens

Apostilla

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**
Este documento público
2. ha sido firmado por **Gloria D'Amico**
3. actuando en calidad de **Secretario de Condado**
4. lleva el sello/estampilla del condado de **Queens**

Certificado:

5. en Nueva York, Nueva York
6. el 18 de diciembre de 2008
7. por el Suplente Especial del Secretario de Estado, Estado de Nueva York:
8. **No. NYC-10643439A**
9. Sello/estampilla:
10. Firma:



Firma ilegible
James Bizzarri

Suplente Especial del Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-1452\0\WPCLO02H\COLO 16813-341-001-9

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

882685

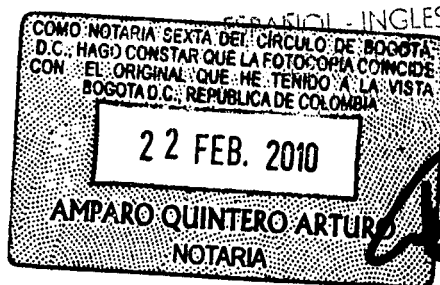
Diego Vargas Z.
BOGOTÁ D.C.
AS FURSIONES

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

7009 MAR -3 A 11:10

Julio
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Diego F. Vargas Z.
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL



ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
ENERO 4 DE 1999
D DE JUSTICIA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2009 (05.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/018411 A1

(51) International Patent Classification:

C07K 16/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/071709

(22) International Filing Date: 31 July 2003 (31.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/962,811 31 July 2007 (31.07.2007) US
61/067,994 3 March 2003 (03.03.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MARTIN, Joel, H. [US/US]; 244 Church Road, Putnam Valley, NY 10579 (US). WANG, Li-Hsien [—/US]; 124 Briarwood Drive, Somers, NY 10539 (US). STEVENS, Sean [US/US]; 3001 Lexington Avenue, Mohegan Lake, NY 10547 (US). ALLISON, Erin, M. [US/US]; 17 Paddock Lane, Brewster, NY 10509 (US).

(74) Agent: GREGG, Valeta; Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LE, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, EE, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GU, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

(54) Title: HUMAN ANTIBODIES TO HUMAN CD20 AND METHOD OF USING THEREOF

(57) Abstract: A human antibody or antigen-binding fragment of an antibody that specifically binds human CD20 and is capable of inducing complement dependent cytotoxicity (CDC), and is capable of increasing symptom free survival time between about 2-fold to about 9-fold or more, relative to control-treated animals in a mouse model of human lymphoma. The antibody or antigen-binding fragment thereof is useful in a therapeutic method for treating a CD20-mediated disease or condition, such as for example, non-Hodgkin's lymphoma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, chronic lymphocytic leukemia, and inflammatory diseases.



WO 2009/018411 A1

HUMAN ANTIBODIES TO HUMAN CD20 AND METHOD OF USING THEREOF**Field of the Invention**

[0001] The present invention related to human antibodies and antibody fragments specific for human CD20, pharmaceutical compositions, and therapeutic methods thereof

Statement of Related Art

[0002] CD20 (also known as human B-lymphocyte-restricted differentiation antigen or Bp35; B-lymphocyte surface antigen B1, Leu-16, BM5, and LF5) is a hydrophobic transmembrane protein with a molecular weight of ~35 kD expressed on pre-B and mature B lymphocytes (Valentine et al. (1989) J Biol Chem 264:11282; Einfield et al. (1988) EMBO J 7:711-717). The amino acid sequence of human CD20 is shown in SEQ ID NO:1 (GenBank Accession No. NP_050605). Anti-CD20 antibodies are described in, for example, US 5,736,137, WO 2004/056312, and US 2004/0167319.

[0003] Methods for producing antibodies useful as human therapeutics include generation of chimeric antibodies and humanized antibodies (see, for example, US 6,949,245). See also, for example, WO 94/02602 and US 6,596,541 describing methods of generating genetically modified mice capable of producing antibodies useful for making human therapeutics.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] In a first aspect, the invention provides human antibodies, preferably recombinant human antibodies that specifically bind human CD20. These antibodies are characterized by specifically binding to human CD20 and by mediating the killing of B-cell lymphoma cells expressing CD20. The antibodies can be full-length (for example, an IgG1 or IgG4 antibody) or may comprise only an antigen-binding portion (for example, an Fab, F(ab')₂ or scFv fragment), and may be modified to effect functionality, e.g., to eliminate or enhance residual effector functions (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

[0005] The antibody or an antigen-binding fragment thereof specifically binds human CD20 and is capable of inducing complement dependent cytotoxicity (CDC) of cells expressing CD20 in the presence of complement, wherein the antibody at a concentration of about 10 nM or less induces 50% lysis of Daudi and RL cells in the presence of 5% normal human serum with complement. In preferred embodiments, the antibody concentration which induces 50% lysis is about 5 nM or less; about 2 nM or less; or about 1 nM or less. In one embodiment, the antibody or fragment thereof exhibiting an EC₅₀ 0.2 nM or less as measured in Daudi cells, or an EC₅₀ of 0.4 nM or less as measured by RL cells. In various embodiments, the antibody or antibody fragment is capable of increasing symptom free survival time between about 2-fold to about 9-fold or more, relative to control-treated animals in a mouse model of human lymphoma.

[0006] The antibody or fragment thereof specifically binds human CD20 and is capable of

inducing antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) of cells expressing CD20 in the presence of peripheral blood mononuclear cells (PBMC), wherein the antibody exhibits an EC_{50} of about 1 nM or less, as measured in Daudi cells. In preferred embodiments, the antibody exhibits an EC_{50} of about 50 pM or less; about 20 pM or less; about 10 pM or less. In a preferred embodiment, antibodies exhibits enhanced ADCC activity may comprise reduced levels of fucosylation, for example, about 5% fucose.

[0007] In one embodiment, the antibody or antigen-binding portion of the antibody of the invention comprises a heavy chain variable region (HCVR) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:3, 19, 23, 27, 43, 47, 51, 67, 71, 75, 91, 95, 99, 115, 119, 123, 139, 143, 147, 163, 167, 171, 187, 191, 195, 211, 215, 219, 235, 239, 243, 259, 263, 267, 283, 287, 291, 307, 311, 315, 331, 335, 339, 355, 359, 363, 379, 383, 387, 395, and 403, or a substantially similar sequence thereof. In a preferred embodiment, the antibody or fragment comprises a HCVR sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:339, 195 and 243.

[0008] In a more specific embodiment, the antibody or antigen-binding fragment thereof further comprises a light chain variable region (LCVR) sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:11, 21, 25, 35, 45, 49, 59, 69, 73, 83, 93, 97, 107, 117, 121, 131, 141, 145, 155, 165, 169, 179, 189, 193, 203, 213, 217, 227, 237, 241, 251, 261, 265, 275, 285, 289, 299, 309, 313, 323, 333, 337, 347, 357, 361, 371, 381 and 385, or a substantially similar sequence thereof. In a preferred embodiment, the antibody or fragment comprises a LCVR selected from the group consisting of SEQ ID NO:347, 203 and 251.

[0009] In specific embodiments, the antibody or fragment thereof comprises HCVR/LCVR sequence pairs selected from the group consisting of SEQ ID NO:3/11, 19/21, 23/25, 27/35, 43/45, 47/49, 51/59, 67/69, 71/73, 75/83, 91/93, 95/97, 99/107, 115/117, 119/121, 123/131, 139/141, 143/145, 147/155, 163/165, 167/169, 171/179, 187/189, 191/193, 195/203, 211/213, 215/217, 219/227, 235/237, 239/241, 243/251, 259/261, 263/265, 267/275, 283/285, 287/289, 291/299, 307/309, 311/313, 315/323, 331/333, 335/337, 339/347, 355/357, 359/361, 363/371, 379/381 and 383/385. In a preferred embodiment, the antibody or fragment thereof comprises HCVR/LCVR sequence pair selected from the group consisting of SEQ ID NO:339/347, 195/203 and 243/251.

[0010] In a second aspect, the invention provides isolated nucleic acid molecules that encode an antibody or fragment thereof. In specific embodiments, the nucleic acid molecule encodes an HCVR wherein the nucleotide sequence is selected from the group consisting of 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, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 376, 382, 386, 394 and 402, or a substantially identical sequence thereof. In a related aspect, the invention provides an isolated nucleic acid molecule encoding an LCVR, wherein the nucleotide sequence is selected from the group consisting of SEQ ID NO:

10, 20, 24, 34, 44, 46, 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, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380 and 384, or a substantially identical sequence thereof. In a preferred embodiment, the antibody or antibody fragment comprise an HCVR encoded by a nucleic acid molecule selected from the group consisting of SEQ ID NO:336, 194 and 242, and a LCVR encoded by a nucleic acid molecule selected from the group consisting of SEQ ID NO:346, 202 and 250, respectively.

[0011] In a third aspect, the invention features an antibody or antigen-binding fragment thereof, comprising a heavy chain CDR3 (HCDR3) comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 9, 33, 57, 81, 104, 129, 153, 177, 201, 225, 249, 273, 297, 321, 345, 369, 393, 401 and 409; and a light chain CDR3 (LCDR3) comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:17, 41, 65, 89, 113, 137, 161, 185, 209, 233, 257, 281, 305, 329, 353 and 377. In a preferred embodiment, the antibody or fragment thereof comprises a HCDR3 and LCDR3 sequence selected from the HCDR3/LCDR3 sequence pairs SEQ ID NO: 345/353, 201/209 and 249/257.

[0012] In a more specific embodiment, the antibody or fragment thereof further comprises a heavy chain CDR1 (HCDR1) domain sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 397 and 405; a heavy chain CDR2 (HCDR2) domain sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 399 and 407; a light chain CDR1 (LCDR1) domain sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349 and 373; and a light chain CDR2 (LCDR2) domain sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO:15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279, 303, 327, 351 and 375. In a preferred embodiment, the antibody or fragment thereof comprises heavy and light chain CDRs sequences selected from the group consisting of SEQ ID NO:341, 343, 345, 349, 351 and 353; 197, 199, 201, 205, 207 and 209; and 245, 247, 249, 253, 255 and 257, respectively.

[0013] In a fourth aspect, the invention features isolated nucleic acid molecules encoding an antibody or antigen-binding fragments of the invention, wherein the nucleic acid molecules encoding a HCDR3 domain and a LCDR3 domain are selected from the group consisting of SEQ ID NO:9 and 16; 33 and 41; 57 and 65; 81 and 89; 104 and 113; 129 and 137; 153 and 161; 177 and 185; 201 and 209; 225 and 233; 249 and 257; 273 and 281; 297 and 305; 321 and 329; 345 and 353; and 369 and 377, respectively.

[0014] In a fifth aspect, the invention features an antibody or antigen-binding fragment, comprising a HCDR3 domain and a LCDR3 domain, wherein the HCDR3 domain comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19}$ (SEQ ID NO:412) wherein $X^1 = A, V$ or T ; $X^2 = F$; $X^3 = D$; $X^4 = P, F$ or G ; $X^5 = S$ or H ; $X^6 = Y$; $X^7 = G$; $X^8 = S$ or H ; $X^9 = G$ or F ; $X^{10} = S$ or Y ; $X^{11} = Y, N$ or S ; $X^{12} = Y, G$ or

WO 2009/018411

PCT/US2008/071709

H; X^{13} = G, L or S; X^{14} = Y, M or D; X^{15} = Y, D or V; X^{16} = G, V or absent; X^{17} = M or absent; X^{18} = D or absent; X^{19} = V or absent; and the LCDR3 domain comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO:415), wherein X^1 = Q; X^2 = Q; X^3 = R or S; X^4 = N, Y or F; X^5 = N, D, or Y; X^6 = W; X^7 = P; X^8 = L; X^9 = T.

[0015] In a more specific embodiment, the antibody or antigen-binding fragment further comprises heavy and light chain CDR1 and CDR2 domains, wherein the HCDR1 domain comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:410) wherein X^1 =G; X^2 =F or I; X^3 =T; X^4 =F; X^5 = H, R or Y; X^6 =D; X^7 =Y; X^8 =T or A; the HCDR2 domain comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (SEQ ID NO:411) wherein X^1 =I; X^2 =S; X^3 =W; X^4 =N; X^5 =S; X^6 = G or D; X^7 =S, Y or T; X^8 =I or L; the LCDR1 domain comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6$ (SEQ ID NO:413) wherein X^1 = Q; X^2 =S; X^3 = V or I; X^4 = S; X^5 = S or R; X^6 = Y or N; and the LCDR2 domain comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO:414) wherein X^1 = E, G or V; X^2 = A; X^3 = S.

[0016] In a sixth aspect, the invention provides recombinant expression vectors carrying the nucleic acid molecules of the invention, and host cells into which such vectors have been introduced, as well as methods of making the antibodies or fragments thereof of the invention obtained by culturing the host cells of the invention. The host cell may be a prokaryotic or eukaryotic cell, preferably the host cell is an *E. coli* cell or a mammalian cell, such as a CHO cell. In a preferred embodiment, an antibody may be produced with varying amounts of fucosylation. For example, a CHO cell line may be selected to produce an antibody or antibody fragment with a range of fucosylation from a minimum of about 5% to a maximum of about 95%.

[0017] In a seventh aspect, the invention features a pharmaceutical composition comprising a anti-human CD20 antibody or fragment thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

[0018] In an eighth aspect, the invention features a fully human antibody or antibody fragment capable of binding to human CD20, with a EC_{50} of less than about 10 nM, as measured by cell binding experiments (described below). In a preferred embodiment, the antibody of the invention exhibits an EC_{50} of about 10^{-8} to about 10^{-12} M or higher, for example, at least 10^{-8} M, at least 10^{-9} M, at least 10^{-10} M, at least 10^{-11} M, or at least 10^{-12} M, when measured by binding to antigen presented on cell surface.

[0019] The invention encompasses anti-CD20 antibodies having a modified glycosylation pattern. In some applications, modification to remove undesirable glycosylation sites may be useful, or an antibody lacking a fucose moiety present on the oligosaccharide chain, for example, to increase antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) function (see Shield et al. (2002) JBC 277:26733). In other applications, modification of a galactosylation can be made in order to modify complement dependent cytotoxicity (CDC).

[0020] In a ninth aspect, the invention features an antibody or antigen-binding fragment of an antibody as described above for use to attenuate or inhibit a CD20-mediated disease or

condition in a human. In a preferred embodiment the disease or condition treated is non-Hodgkin's lymphoma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, chronic lymphocytic leukemia, and inflammatory diseases. In a related embodiment, the invention encompasses a method of attenuating or inhibiting a CD20-mediated disease or condition in a human, comprising administering a therapeutically effective amount of an antibody or antigen-binding fragment of an antibody as described above. Further the invention encompasses the use of an antibody or antigen-binding fragment of an antibody of the invention in the manufacture of a medicament for use to attenuate or inhibit a CD20-mediated disease or condition in a human.

[0021] Other objects and advantages will become apparent from a review of the ensuing detailed description.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0022] Fig. 1. Symptom-free survival curve. Results are shown for human Fc control, control antibodies I and II, and antibodies: 8G6-5, 9D4-7, 10F2-13, and 7E1-13.

DETAILED DESCRIPTION

[0023] Before the present methods are described, it is to be understood that this invention is not limited to particular methods and experimental conditions described, as such methods and conditions may vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting, since the scope of the present invention will be limited only by the appended claims.

[0024] Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, the preferred methods and materials are now described.

Definitions

[0025] The term "CD20" includes variants and isoforms of human CD20, which are naturally expressed by cells. Binding of an antibody of the invention to the CD20 antigen mediates the killing of cells expressing CD20 (for example, a tumor cell). The killing of cells expressing CD20 may occur in a number of ways, including complement dependent cytotoxicity (CDC) of cells expressing CD20, apoptosis of cells expressing CD20, effector cell phagocytosis of cells expressing CD20, or effector cell antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) of cells expressing CD20.

[0026] The term "antibody," as used herein, is intended to refer to immunoglobulin molecules comprising four polypeptide chains, two heavy (H) chains and two light (L) chains interconnected by disulfide bonds. Each heavy chain comprises a heavy chain variable region

(abbreviated herein as HCVP or VH) and a heavy chain constant region. The heavy chain constant region comprises three domains, CH1, CH2 and CH3. Each light chain comprises a light chain variable region (abbreviated herein as LCVP or VL) and a light chain constant region. The light chain constant region comprises of one domain (CL1). The VH and VL regions can be further subdivided into regions of hypervariability, termed complementary determining regions (CDR), interspersed with regions that are more conserved, termed framework regions (FR). Each VH and VL is composed of three CDRs and four FRs, arranged from amino-terminus to carboxy-terminus in the following order: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0027] The term "antigen-binding portion" of an antibody (or simply "antibody portion" or "antibody fragment"), as used herein, refers to one or more fragments of an antibody that retain the ability to specifically bind to an antigen (e.g., hCD20). It has been shown that fragments of a full-length antibody can perform the antigen-binding function of an antibody. Examples of binding fragments encompassed within the term "antigen-binding portion" of an antibody include (i) an Fab fragment, a monovalent fragment consisting of the VL, VH, CL1 and CH1 domains; (ii) an F(ab')₂ fragment, a bivalent fragment comprising two F(ab') fragments linked by a disulfide bridge at the hinge region; (iii) an Fd fragment consisting of the VH and CH1 domains; (iv) an Fv fragment consisting of the VL and VH domains of a single arm of an antibody; (v) a dAb fragment (Ward et al. (1989) *Nature* 241:544-546), which consists of a VH domain; and (vi) an isolated complementary determining region (CDR). Furthermore, although the two domains of the Fv fragment, VL and VH, are coded for by separate genes, they can be joined, using recombinant methods, by a synthetic linker that enables them to be made as a single contiguous chain in which the VL and VH regions pair to form monovalent molecules (known as single chain Fv (scFv); see e.g., Bird et al. (1988) *Science* 242:423-426; and Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5882). Such single chain antibodies are also intended to be encompassed within the term "antigen-binding portion" of an antibody. Other forms of single chain antibodies, such as diabodies, are also encompassed (see e.g., Holliger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448).

[0028] A "CDR" or complementary determining region is a region of hypervariability interspersed within regions that are more conserved, termed "framework regions" (FR). In various embodiments of the anti-hCD20 antibody or fragment of the invention, the FRs may be identical to the human germline sequences, or may be naturally or artificially modified.

[0029] The term "surface plasmon resonance," as used herein, refers to an optical phenomenon that allows for the analysis of real-time interactions by detection of alterations in protein concentrations within a biosensor matrix, for example using the BIACORE™ system (Pharmacia Biosensor AB).

[0030] The term "epitope" refers to an antigenic determinant that interacts with a specific antigen binding site in the variable region of an antibody molecule known as a paratope. A single antigen may have more than one epitope. Epitopes may be either conformational or

linear. A conformational epitope is produced by spatially juxtaposed amino acids from different segments of one (or more) linear polypeptide chain(s). A linear epitope is an epitope produced by adjacent amino acid residues in a polypeptide chain. In certain circumstance, an epitope may include other moieties, such as saccharides, phosphoryl groups, or sulfonyl groups on the antigen.

[0031] The term "substantial identity" or "substantially identical," when referring to a nucleic acid or fragment thereof, indicates that, when optimally aligned with appropriate nucleotide insertions or deletions with another nucleic acid (or its complementary strand), there is nucleotide sequence identity in at least about 95%, and more preferably at least about 96%, 97%, 98% or 99% of the nucleotide bases, as measured by any well-known algorithm of sequence identity, such as FASTA, BLAST or GAP, as discussed below.

[0032] As applied to polypeptides, the term "substantial similarity" or "substantially similar" means that two peptide sequences, when optimally aligned, such as by the programs GAP or BESTFIT using default gap weights, share at least 95% sequence identity, even more preferably at least 96% or 99% sequence identity. Preferably, residue positions, which are not identical, differ by conservative amino acid substitutions. A "conservative amino acid substitution" is one in which an amino acid residue is substituted by another amino acid residue having a side chain (R group) with similar chemical properties (e.g., charge or hydrophobicity). In general, a conservative amino acid substitution will not substantially change the functional properties of a protein. In cases where two or more amino acid sequences differ from each other by conservative substitutions, the percent or degree of similarity may be adjusted upwards to correct for the conservative nature of the substitution. Means for making this adjustment are well-known to those of skill in the art. See, e.g., Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Examples of groups of amino acids that have side chains with similar chemical properties include 1) aliphatic side chains: glycine, alanine, valine, leucine and isoleucine; 2) aliphatic-hydroxyl side chains: serine and threonine; 3) amide-containing side chains: asparagine and glutamine; 4) aromatic side chains: phenylalanine, tyrosine, and tryptophan; 5) basic side chains: lysine, arginine, and histidine; 6) acidic side chains: aspartate and glutamate, and 7) sulfur-containing side chains: cysteine and methionine. Preferred conservative amino acids substitution groups are: valine-leucine-isoleucine, phenylalanine-tyrosine, lysine-arginine, alanine-valine, glutamate-aspartate, and asparagine-glutamine. Alternatively, a conservative replacement is any change having a positive value in the PAM250 log-likelihood matrix: disclosed in Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-45. A "moderately conservative" replacement is any change having a nonnegative value in the PAM250 log-likelihood matrix.

[0033] Sequence similarity for polypeptides is typically measured using sequence analysis software. Protein analysis software matches similar sequences using measures of similarity assigned to various substitutions, deletions and other modifications, including conservative amino acid substitutions. For instance, GCG software contains programs such as GAP and

BESTFIT which can be used with default parameters to determine sequence homology or sequence identity between closely related polypeptides, such as homologous polypeptides from different species of organisms or between a wild type protein and a mutain thereof. See, e.g., GCG Version 6.1. Polypeptide sequences also can be compared using FASTA with default or recommended parameters; a program in GCG Version 6.1. FASTA (e.g., FASTA2 and FASTA3) provides alignments and percent sequence identity of the regions of the best overlap between the query and search sequences (Pearson (2000) *supra*). Another preferred algorithm when comparing a sequence of the invention to a database containing a large number of sequences from different organisms is the computer program BLAST, especially BLASTP or TBLASTN, using default parameters. See, e.g., Altschul et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 and Altschul et al. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402.

[0034] The term "effective amount" is a concentration or amount of an antibody or antigen-binding fragment of an antibody which results in achieving a particular stated purpose. An "effective amount" of an anti-CD20 antibody or antigen-binding fragment of an antibody thereof may be determined empirically. Furthermore, a "therapeutically effective amount" is a concentration or amount of an anti-CD20 antibody or antigen-binding fragment thereof which is effective for achieving a stated therapeutic effect. This amount may also be determined empirically.

Preparation of Human Antibodies

[0035] Methods for generating human antibodies include, for example, VelocImmune™ (Regeneron Pharmaceuticals), XenoMouse™ technology (Green et al. (1994) *Nature Genetics* 7:13-21; Abgenix), the "minilocus" approach, and phage display (and see, for example, US 5,545,807, US 6,787,637). VelocImmune™ technology (US 6, 596,541) encompasses a method of generating a high specificity fully human antibody to a select antigen. This technology involves generation of a transgenic mouse having a genome comprising human heavy and light chain variable regions operably linked to endogenous mouse constant region loci such that the mouse produces an antibody comprising a human variable region and a mouse constant region in response to antigenic stimulation. The DNA encoding the variable regions of the heavy and light chains of the antibody are isolated and operably linked to DNA encoding the human heavy and light chain constant regions. The DNA is then expressed in a cell capable of expressing the fully human antibody. In specific embodiment, the cell is a CHO cell.

[0036] Antibodies may be therapeutically useful in blocking a ligand-receptor interaction or inhibiting receptor component interaction, rather than by killing cells through fixation of complement (CDC) and participation antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). The constant region of an antibody is important in the ability of an antibody to fix complement and mediate cell-dependent cytotoxicity. Thus, the isotype of an antibody may be selected on

the basis of whether it is desirable for the antibody to mediate cytotoxicity.

[0037] Human immunoglobulins can exist in two forms that are associated with hinge heterogeneity. In one form, an immunoglobulin molecule comprises a stable four-chain construct of approximately 150-160 kDa in which the dimers are held together by an interchain heavy chain disulfide bond. In a second form, the dimers are not linked via interchain disulfide bonds and a molecule of about 75-80 kDa is formed composed of a covalently coupled light and heavy chain (half-antibody). These forms have been extremely difficult to separate, even after affinity purification. The frequency of appearance of the second form in various intact IgG isotypes is due to, but not limited to, structural differences associated with the hinge region isotype of the antibody. A single amino acid substitution in the hinge region of the human IgG4 hinge can significantly reduce the appearance of the second form (Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30: 105) to levels typically observed using a human IgG1 hinge. The instant invention encompasses antibodies having one or more mutations in the hinge, CH2 or CH3 region, which may be desirable, for example, in production, to improve the yield of the desired antibody, form.

[0038] Antibodies of the invention are preferably prepared with the use of Veloclimmune™ technology. A transgenic mouse in which the endogenous immunoglobulin heavy and light chain variable regions are replaced with the corresponding human variable regions is challenged with the antigen of interest, and lymphatic cells (such as B-cells) are recovered from the mice that express antibodies. The lymphatic cells may be fused with a myeloma cell line to prepare immortal hybridoma cell lines, and such hybridoma cell lines are screened and selected to identify hybridoma cell lines that produce antibodies specific to the antigen of interest. DNA encoding the variable regions of the heavy chain and light chain may be isolated and linked to desirable isotypic constant regions of the heavy chain and light chain. Such an antibody protein may be produced in a cell, such as a CHO cell. Alternatively, DNA encoding the antigen-specific chimeric antibodies or the variable domains of the light and heavy chains may be isolated directly from antigen-specific lymphocytes.

[0039] In general, the antibodies of the instant invention possess very high affinities, typically possessing K_D or EC_{50} of from about 10^{-6} through about 10^{-12} M or higher, for example, at least 10^{-8} M, at least 10^{-9} M, at least 10^{-10} M, at least 10^{-11} M, or at least 10^{-12} M, when measured by binding to antigen presented on cell surface.

[0040] Initially, high affinity chimeric antibodies are isolated having a human variable region and a mouse constant region. As described below, the antibodies are characterized and selected for desirable characteristics, including affinity, selectivity, epitope, etc. The mouse constant regions are replaced with a desired human constant region to generate the fully human antibody of the invention, for example wild-type or modified IgG1 or IgG4 (for example, SEQ ID NO:416, 417, 418). While the constant region selected may vary according to specific use, high affinity antigen-binding and target specificity characteristics reside in the variable region.

Epitope Mapping and Related Technologies

[0041] To screen for antibodies which bind to a particular epitope, a routine cross-blocking assay such as that described in "Antibodies: A Laboratory Manual" 1988 Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow and Lane, eds., can be performed. Other methods include alanine scanning mutants, peptide blots (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63), or peptide cleavage analysis as described in the examples below. In addition, methods such as epitope excision, epitope extraction and chemical modification of antigens can be employed (Tomer (2000) *Protein Science* 9: 487-496).

[0042] To ascertain the binding characteristics of the antibodies, mutant CD20 proteins consisting of selected amino acid substitutions were constructed. The mutant CD20 proteins contained substitutions of certain amino acids occurring in the human protein with corresponding amino acids occurring in the mouse protein. This approach helped ensure that the mutant CD20 proteins maintained their tertiary structure and, presumably, any conformational epitopes. Binding of the test antibodies to these mutant CD20 proteins was compared with binding of control (known) CD20 antibodies, as measured by FACS. None of the inventive antibodies displayed a binding profile that was identical (with respect to each and every mutant) to either of the control antibodies.

Immunoconjugates

[0043] The invention encompasses a human anti-CD20 monoclonal antibody conjugated to a therapeutic moiety ("immunoconjugate"), such as a cytotoxin, a chemotherapeutic drug, an immunosuppressant or a radioisotope. Cytotoxin agents include any agent that is detrimental to cells. Examples of suitable cytotoxin agents and chemotherapeutic agents for forming immunoconjugates are known in the art, see for example, WO 05/103081.

Bispecifics

[0044] The antibodies of the present invention may be monospecific, bispecific, or multispecific. Multispecific antibodies may be specific for different epitopes of one target polypeptide or may contain antigen-binding domains specific for more than one target polypeptide. See, e.g., Tutt et al. (1991) *J. Immunol.* 147:60-69. The human anti-CD20 antibodies can be linked to or co-expressed with another functional molecule, e.g., another peptide or protein. For example, an antibody or fragment thereof can be functionally linked (e.g., by chemical coupling, genetic fusion, noncovalent association or otherwise) to one or more other molecular entities, such as another antibody or antibody fragment, to produce a bispecific or a multispecific antibody with a second binding specificity. A multispecific antibody of the invention may specifically bind both a CD20 expressing cell and a human effector cell expressing a polypeptide, such as a human Fc receptor, and/or components of the T cell receptor complex. In one embodiment, the multispecific antibody of the invention comprises a CD20-binding portion and a cytokine.

Therapeutic Uses

[0045] The human antibodies, antigen-binding fragments of antibodies, immunoconjugates, and bispecific molecules of the invention are useful in therapeutic methods for treating human diseases which are inhibited or ameliorated by inhibiting growth of cells expressing CD20 and/or killing cells expressing CD20. The mechanism of action by which the therapeutic methods of the invention are achieved include killing of the cell expressing CD20 in the presence of effector cells, for example, by CDC, apoptosis, ADCC, phagocytosis, or by a combination of two or more of these mechanisms. The mechanism for achieving the therapeutic effect of the molecules of the invention may result in direct killing or inhibition of cells expressing CD20, or indirectly, through inhibiting cells which do not express CD20 for, for example, express a structurally related cell-surface antigen (i.e., without cross-reactivity to related but functionally distinct cell surface antigens). Cells expressing CD20 which can be inhibited or killed using the human antibodies of the invention include, for example, tumorigenic B cells.

[0046] Examples of diseases and conditions that can be treated or ameliorated with the anti-CD20 antibodies and fragments thereof include, but are not limited to, tumorigenic diseases, such as B cell lymphoma (NHL, precursor B cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, mature B cell neoplasms, B cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, B cell prolymphocytic leukemia, lymphoplasmacytic lymphoma, mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, cutaneous follicle center lymphoma, marginal zone B cell lymphoma, hairy cell leukemia, diffuse large B cell lymphoma, Burkitt's lymphoma, plasmacytoma, plasma cell myeloma, post-transplant lymphoproliferative disorder, Waldenstrom's macroglobulinemia, and anaplastic large-cell lymphoma); immune diseases, such as autoimmune diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, dermatitis, systemic scleroderma and sclerosis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, respiratory distress syndrome, meningitis, encephalitis, uveitis, glomerulonephritis, eczema, asthma, atherosclerosis, leukocyte adhesion deficiency, multiple sclerosis, Raynaud's syndrome, Sjogren's syndrome, juvenile onset diabetes, Peiter's disease, Behcet's disease, immune complex nephritis, IgA nephropathy, IgM polyneuropathies); immune-mediated thrombocytopenias, acute idiopathic thrombocytopenic purpura and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia, myasthenia gravis, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, pemphigus, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, Wegener's granulomatosis, Omenn's syndrome, chronic renal failure, acute infectious mononucleosis, HIV, and herpes virus associated diseases; severe acute respiratory distress syndrome and choreoretinitis; diseases and disorders caused by infection of B-cells with virus, such as Epstein-Barr virus.

[0047] In a specific embodiment, the subject being administered the antibody is additionally treated with a chemotherapeutic agent, radiation, or an agent that modulates (enhances or inhibits) the expression or activity of an Fc receptor, such as a cytokine. Typical, cytokines for administration during treatment include granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF),

25

granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interferon-gamma (IFN- γ), and tumor necrosis factor (TNF). Typical therapeutic agents include, among others, anti-neoplastic agents such as doxorubicin, cisplatin, bleomycin, carmustine, chlorambucil, and cyclophosphamide.

Therapeutic Administration and Formulations

[0046] The invention provides therapeutic compositions comprising the human anti-CD20 antibodies or antigen-binding fragments thereof of the present invention. The therapeutic compositions in accordance with the invention will be administered with suitable carriers, excipients, and other agents that are incorporated into formulations to provide improved transfer, delivery, tolerance, and the like. In general, carriers, excipients, or other agents can include, for example, oils (e.g., canola, cottonseed, peanut, safflower, sesame, soybean), fatty acids and salts and esters thereof (e.g., oleic acid, stearic acid, palmitic acid), alcohols (e.g., ethanol, benzyl alcohol), polyalcohols (e.g., glycerol, propylene glycols and polyethylene glycols, e.g., PEG 3350), polysorbates (e.g., polysorbate 20, polysorbate 80), gelatin, albumin (e.g., human serum albumin), salts (e.g., sodium chloride), succinic acid and salts thereof (e.g., sodium succinate), amino acids and salts thereof (e.g., alanine, histidine, glycine, arginine, lysine), acetic acid or a salt or ester thereof (e.g., sodium acetate, ammonium acetate), citric acid and salts thereof (e.g., sodium citrate), benzoic acid and salts thereof, phosphoric acid and salts thereof (e.g., monobasic sodium phosphate, dibasic sodium phosphate), lactic acid and salts thereof, polylactic acid, glutamic acid and salts thereof (e.g., sodium glutamate), calcium and salts thereof (e.g., calcium chloride, calcium acetate), phenol, sugars (e.g., glucose, sucrose, lactose, maltose, trehalose), erythritol, arabitol, isomalt, lactitol, maltitol, mannitol, sorbitol, xylitol, nonionic surfactants (e.g., TWEEN® 20, TWEEN® 80), ionic surfactants (e.g., sodium dodecyl sulfate), chlorobutanol, DMSO, sodium hydroxide, glycerin, m-cresol, imidazole, protamine, zinc and salts thereof (e.g., zinc sulfate), thimerosal, methylparaben, propylparaben, carbocymethylcellulose, chlorobutanol, and heparin. Other non-therapeutic agents are described in US 7,001,892, in particular in Table A. A multitude of appropriate formulations can be found in the formulary known to all pharmaceutical chemists: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, Pa). These formulations include, for example, powders, pastes, ointments, jellies, waxes, oils, lipids, lipid (cationic or anionic) containing vesicles (such as LIPOFECTIN™), DNA conjugates, anhydrous absorption pastes, oil-in-water and water-in-oil emulsions, emulsions carbowax (polyethylene glycols of various molecular weights), semi-solid gels, and semi-solid mixtures containing carbowax. Any of the foregoing mixtures may be appropriate in treatments and therapies in accordance with the present invention, provided that the active ingredient in the formulation is not inactivated by the formulation and the formulation is physiologically compatible and tolerable with the route of administration. See also Powell et al. PDA (1998) J Pharm Sci Technol. 52:236-311 and the

26

citations therein for additional information related to excipients and carriers well known to pharmaceutical chemists.

[0049] The dose of the therapeutic compositions may vary depending upon the age and the size of a subject to be administered, target disease, conditions, route of administration, and the like. When the antibody of the present invention is used for treating various conditions and diseases associated with CD20 activity, including non-Hodgkin's lymphoma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, chronic lymphocytic leukemia, inflammatory diseases, and the like, in an adult patient, it is advantageous to intravenously administer the antibody of the present invention normally at a single dose of about 0.01 to about 20 mg/kg body weight, preferably about 0.1 to about 10 mg/kg body weight, and more preferably about 0.1 to about 5 mg/kg body weight. Depending on the severity of the condition or disease, the frequency and the duration of the treatment can be adjusted. In other parenteral administration and oral administration, the antibody can be administered in a dose corresponding to the dose given above.

[0050] Various delivery systems are known and can be used to administer the pharmaceutical composition of the invention, e.g., encapsulation in liposomes, microparticles, microcapsules, recombinant cells capable of expressing the mutant viruses, receptor mediated endocytosis (see, e.g., Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Methods of introduction include, but are not limited to, intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenous, subcutaneous, intranasal, epidural, and oral routes. The composition may be administered by any convenient route, for example by infusion or bolus injection, by absorption through epithelial or mucocutaneous linings (e.g., oral mucosa, rectal and intestinal mucosa, etc.) and may be administered together with other biologically active agents. Administration may preferably be systemic or local.

[0051] The pharmaceutical composition can be also delivered in a vesicle, in particular a liposome (see Langer (1990) Science 249:1527-1533). In certain situations, the pharmaceutical composition can be delivered in a controlled release system. In one embodiment, a pump may be used (see Langer, supra; Sefton (1987) CRC Crit. Rev. Biomed. Eng. 14:201). In another embodiment, polymeric materials can be used (see Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984). In yet another embodiment, a controlled release system can be placed in proximity of the composition's target, thus requiring only a fraction of the systemic dose (see, e.g., Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138, 1984).

[0052] The injectable preparations may include dosage forms for intravenous, subcutaneous, intracutaneous and intramuscular injections, drip infusions, etc. These injectable preparations may be prepared by methods publicly known. For example, the injectable preparations may be prepared, e.g., by dissolving, suspending or emulsifying the antibody or its salt described above

in a sterile aqueous medium or an oily medium conventionally used for injections. As the aqueous medium for injections, there are, for example, physiological saline, an isotonic solution containing glucose and other auxiliary agents, etc., which may be used in combination with an appropriate solubilizing agent such as an alcohol (e.g., ethanol), a polyalcohol (e.g., propylene glycol, polyethylene glycol), a nonionic surfactant [e.g., polysorbate 80, HCO-50 (polyoxyethylene (50 mol) adduct of hydrogenated castor oil)], etc. As the oily medium, there are employed, e.g., sesame oil, soybean oil, etc., which may be used in combination with a solubilizing agent such as benzyl benzoate, benzyl alcohol, etc. The injection thus prepared is preferably filled in an appropriate ampoule.

[0053] Advantageously, the pharmaceutical compositions for oral or parenteral use described above are prepared into dosage forms in a unit dose suited to fit a dose of the active ingredients. Such dosage forms in a unit dose include, for example, tablets, pills, capsules, injections (ampoules), suppositories, etc. The amount of the aforesaid antibody contained is generally about 5 to 500 mg per dosage form in a unit dose; especially in the form of injection, it is preferred that the aforesaid antibody is contained in about 5 to 100 mg and in about 10 to 250 mg for the other dosage forms.

EXAMPLES

[0054] The following examples are put forth so as to provide those of ordinary skill in the art with a complete disclosure and description of how to make and use the methods and compositions of the invention, and are not intended to limit the scope of what the inventors regard as their invention. Efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers used (e.g., amounts, temperature, etc.) but some experimental errors and deviations should be accounted for. Unless indicated otherwise, parts are parts by weight, molecular weight is average molecular weight, temperature is in degrees Centigrade, and pressure is at or near atmospheric.

Example 1. Generation of Human Antibodies to Human CD20.

[0055] Immunization of rodents can be done by any method known in the art (see, for example, Harlow & Lane, eds. (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York; Malik and Lillehoj, *Antibody techniques*: Academic Press, 1994, San Diego). In one embodiment, cells expressing CD20 are administered directly to mice which have DNA loci encoding both human Ig heavy chain variable regions and Kappa light chain variable regions (VelocImmune™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; US 6,596,541), with an adjuvant to stimulate the immune response. Such an adjuvant can include complete and incomplete Freund's adjuvant, MPL+TDM adjuvant system (Sigma), or RIBI (muramyl dipeptides) (see O'Hagan, *Vaccine Adjuvant*, by Human Press, 2000, Totawa, NJ). To achieve high expression levels of human CD20 on a cell surface, the murine cell lines, MG67 and/or NS/O cells, are transfected with a plasmid encoding for human CD20, and cells expressing high levels of CD20 are enriched using FACS technology. In one embodiment, CD20 is administered indirectly as a

DNA plasmid that contains a CD20 gene, and CD20 is expressed using the host's protein expression system to produce antigen protein *in vivo*. In both approaches, to attain optimal antibody immune response, mice are given booster injections every 3~4 weeks. The immune response is monitored by a cell-based immunoassay as described below in which serum samples in 1- to 3-fold serial dilutions are immunoassayed. Serum titer is defined as the dilution of serum sample that yielded an assay signal two-fold over background. When animals reach their maximum immune response, antibody-expressing B cells are harvested and fused with mouse myeloma cells to form hybridomas.

Example 2. Screening for Antigen Specific Hybridoma

[0056] In primary screening, NS/O cells (ATCC) were transfected with the human CD20 gene and high-expressing cells (NS/O-hCD20 cells) were pooled and maintained in culture for use in screening hybridoma-conditioned media, generally about 11 to 14 days following fusion. NS/O-hCD20 cells in RPMI 1640 with 10% fetal calf serum were plated at a density of 50,000 cells per well in 96-well poly-D-lysine plates. Hybridoma-conditioned medium was diluted 5-fold and allowed to bind to the cells for 30 minutes. The cells were then fixed onto the plates with the addition of an equal volume of 8% formaldehyde for 20 min, followed by four successive PBST washes. The plates were incubated with 5% BSA for 2 hrs at room temperature (RT). After washing, plate-bound antibodies were incubated with HRP-conjugated goat anti-mouse IgG Fcy-specific polyclonal antibodies for 30 min, and the plates developed using 3,3', 5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) substrate (BD Pharmingen) following the final washes. The HRP reaction was stopped with an equal volume of 1 M phosphoric acid. Antibody binding signals were measured by optical density at 450nm. NS/O parental cells, which have no detectable CD20 expression, were used as a background control to exclude hybridoma supernatants with non-specific cell surface binding. Wells positive for both NS/O parental cells and CD20-expressing cells were excluded.

Example 3. Sequencing of Human Antibodies Against CD20

[0057] Prior to sequencing, antigen-specific hybridoma cells were single-cell sub-cloned using a MOFLO™ flow cytometer. Sequencing of the variable light and heavy chain regions was performed by standard methods (see for example, US 2004/0167319A1). Total RNA was prepared from each hybridoma cell line with an RNEASY™ kit (Qiagen). cDNA was prepared using the SMART RACE™ cDNA Amplification kit (Clontech). DNA sequences of HCVRs and LCVR were sequenced and the predicted amino acid sequences for HCVRs and LCVRs provided for selected antibodies (HCVR/LCVR SEQ ID NO): 3B9-10N (3/11); 3B9-10GSP (19/21); 3B9-10FGL (23/25); 9C11-14N (27/35); 9C11-14GSP (43/45); 9C11-14FGL (47/49); 2B7-7N (51/59); 2B7-7GSP (67/69); 2B7-7FGL (71/73); 2C11-4N (75/83); 2C11-4GSP (91/93); 2C11-4FGL (95/97); 3H7-6N (99/107); 3H7-6GSP (115/117); 3H7-6FGL (119/121); 5H2-17N

(123/131); 5H2-17GSP (139/141); 5H2-17FGL (143/145); 6B9-4N (147/155); 6B9-4GSP (163/165); 6B9-4FGL (167/169); 6F6-1N (171/179); 6F6-1GSP (187/189); 6F6-1FGL (191/193); 8G6-5N ("8G6-5") (195/203); 8G6-5GSP (211/213); 8G6-5FGL (215/217); 9C3-8N (219/227); 9C3-8GSP (235/237); 9C3-8FGL (239/241); 9D4-7N ("9D4-7") (243/251); 9D4-7GSP (259/261); 9D4-7FGL (263/265); 9E4-20N (267/275); 9E4-20GSP (283/285); 9E4-20FGL (287/289); 9H4-12N (291/299); 9H4-12GSP (307/309); 9H4-12FGL (311/313); 10E3-17N (315/323); 10E3-17GSP (331/333); 10E3-17FGL (335/337); 10F2-13N ("10F2-13") (339/347); 10F2-13GSP (355/357); 10F2-13FGL (359/361); 7E1-13N (363/371); 7E1-13GSP (379/381); 7E1-13FGL (383/385).

Example 4. Antigen Binding Specificity of the Anti-CD20 Antibodies

[0058] After chimeric antibodies had been converted to fully human IgGs, specific antigen binding properties were determined with an ELISA protocol similar to the protocol described above, except that an HRP-conjugated goat anti-hIgG Fcy-specific polyclonal was used as the detection antibody and a Daudi cell line (which expresses endogenous CD20) was used as an antigen source. All of the tested antibodies bound specifically to Daudi cells with EC₅₀ values ranging from about 0.4 nM to about 20 nM.

[0059] Antigen binding specificity of the fully human anti-CD20 antibodies was verified using flow cytometry as described below, with human CD20-transfected MG87 cells. Briefly, parental MG87 and human CD20-transfected MG87 cells were incubated for 30 min at 4°C with each of the 15 human antibodies and the two control antibodies, followed by incubation with PE-conjugated anti-human IgG antibody. Binding was assessed by flow cytometry. Fluorescence intensities were compared with binding to the parental cell line and control isotype-matched sample. Results are summarized on Table 1. All antibodies bound to human CD20-transfected MG87 cells, whereas no binding was observed to parental MG87 cells, indicating that the antibodies are CD20-specific. Control I: chimeric (murine/human) anti-CD20 mAb, rituximab, (RITUXAN®, IDEC Pharmaceuticals Corp.); control II: human anti-CD20 mAb, 2F2, described in WO 2005/103081).

Table 1

Antibody	Total Mean Fluorescent Intensity	
	Untransfected	Human CD20-Transfected
Unstained	5.78	5.86
Control I	6.15	2955.71
Control II	6.08	3315.94
7E1-13	6.11	3076.88

2B7-7	6.08	3483.32
10F2-13	6.13	3396.69
9H4-12	6.06	2043.95
10E3-17	6.03	3071.01
9D4-7	6.66	3156.91
9C3-8	6.03	2913.87
3B9-10	6.07	2986.32
9E4-20	6.03	2908.67
3H7-6	6.1	3302.01
6B9-4	6.09	2933.36
6F6-1	6.05	3385.59
8G6-5	6.04	3407.87
2C11-4	6.02	2009.86
9C11-14	6.05	2751.56

Example 5. Human Anti-CD20 Antibody Binding to Mutant Human CD20

[0060] Mutant human CD20s were generated by substituting human CD20 amino acid sequences with corresponding mouse amino acids using a Strategene Mutagenesis kit (Table 2). A plasmid vector comprising a mutant human CD20, a CMV promoter, and a hygromycin resistant gene-IPES-GFP marker was then transfected into MG87 cells. For each mutant human CD20, a pool of hygromycin-resistant cells that displayed high GFP expression were collected and a stable line was created for antibody binding assay.

Table 2

Mutant	Mutation(s)		
#1	Y77F		
#2	N163D		
#3	A170S	P172S	
#4	N166D		
#5	P172S		
#6	Y77F	N166D	
#7	Y77F	N163D	
#8	Y77F	N163D	N166D

#9	N163D	N166D	
#10	A157V		

[0061] Briefly, approximately 1 x 10⁶ cells from each stably transfected cell line expressing a mutant human CD20 were collected and incubated with each anti-human antibody, at 10 µg/ml, on ice for 1 hr, followed by incubation with APC-conjugated goat anti-human IgG (Jackson Immunolabs), at 10 µg/ml, on ice for 45 min. For each antibody, binding to each mutant human CD20 was assessed by flow cytometry. Mean fluorescence intensity levels were assessed while gating on a small (approximately 20%) population of cells that displayed a median level of GFP expression to minimize effects due to variable mutant CD20 expression levels within each cell line. For each mutant CD20, the antibody that displayed the highest mean fluorescence intensity was designated as 100% binding. Table 3 shows the percent binding of each anti-CD20 antibody to each mutant human CD20.

Table 3

Antibody	Percent of Binding to Mutant Human CD20 (%)									
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
Control II	60	30	70	51	84	1	1	0	4	79
3B9-10	56	6	67	40	72	1	1	0	4	79
9C11-14	89	83	0	87	29	87	96	100	100	83
7E1-13	94	49	95	84	85	1	1	0	4	92
6F6-1	100	74	100	85	100	16	2	0	4	98
8G6-5	88	45	65	70	76	5	1	0	4	96
10F2-13	79	54	55	60	69	1	2	0	4	87
2B7-7	100	40	87	100	88	12	2	0	4	83
10E3-17	61	1	6	1	49	1	1	0	4	87
2C11-4	35	0	11	31	30	1	1	0	3	68
9D4-7	67	2	70	5	66	0	2	0	4	75
6B9-4	74	3	64	3	67	1	2	0	3	75
3H7-6	28	1	43	4	45	0	1	0	3	60
9C3-8	36	0	64	22	76	0	1	0	3	77
9H4-12	19	0	0	0	2	1	2	0	4	52
9E4-20	14	0	57	8	57	1	1	0	3	76
Control I	96	100	0	96	2	100	100	93	97	100

Example 6. Potency in Complement Dependent Cytotoxicity (CDC)

[0062] The anti-human CD20 human antibodies were tested for their ability to promote complement dependent cytotoxicity (CDC) using the human lymphoma cell lines Daudi and RL as target cell lines. The antibodies were serially diluted (final concentration range of 50 nM to 0.85 pM plus buffer control) into media and added to target cells seeded in a 96 well plate format. Human serum with complement components (Quidel) was added to each well to give a final serum concentration of 5%. The cells were incubated at 37°C for 2 hrs with the test antibodies and human serum with complement components and then assayed for cell survival as detected by ALAMARBLUE™. Fluorescence was measured using an excitation wavelength of 560 nm and an emission wavelength of 590 nm (Table 4).

Table 4

Antibody	Daudi EC ₅₀ (nM)	n	RL EC ₅₀ (nM)	N
10F2-13	0.17 ± 0.06	3	0.36 ± 0.10	4
8G6-5	0.21 ± 0.08	3	1.06 ± 0.43	4
9D4-7	0.22 ± 0.21	4	0.83 ± 0.60	5
2E7-7	0.24 ± 0.09	4	1.03 ± 0.40	5
Control II	0.28 ± 0.11	5	0.77 ± 0.41	6
6B9-4	0.34 ± 0.25	3	0.97 ± 0.32	4
3H7-6	0.44 ± 0.27	2	3.66 ± 3.65	2
6F6-1	0.56 ± 0.35	3	1.20 ± 0.43	4
10E3-17	0.59 ± 0.24	2	7.80 ± 8.64	3
Control I	0.84 ± 0.60	6	>50	4
9E4-20	1.53 ± 0.37	3	1.70 ± 1.80	4
7E1-13	1.59 ± 0.71	3	5.81 ± 3.77	4
3B9-10	1.86 ± 0.96	3	8.84 ± 6.94	4
9C3-8	2.22 ± 1.62	2	11.13 ± 9.29	2
9C11-14	7.14 ± 6.63	3	12.01 ± 6.61	4
9H4-12	51.10 ± 38.4	2	29.60 ± 23.76	2
2C11-4	>50	2	5.19 ± 3.10	3

Example 7. Functional Off-Rate of Human Anti-CD20 Antibodies

[0063] The off-rates of the anti-CD20 mAbs were analyzed in a CDC assay. The experiments were performed in 3 separate sets. Within each set, the percentage of cell lysis was determined for 5 antibodies at a time relative to controls I and II at 0, 1, and 6 hrs. Antibody was bound to the cells by incubating 2 µg of each antibody with 10⁶ Daudi cells for 45 min (PT). For the zero time point, the cells were washed and immediately resuspended in 100 µl of medium containing 20% normal human serum complement, then incubated for 45 min at 37°C, 5% CO₂. For the 1

WO 2009/018411

PCT/US2008/071709

and 6 hr time points, 10^6 cells were washed following antibody binding, re-suspended in 12 ml fresh media in a 15 ml Falcon tube, and incubated at on a mechanical inverter for 1 and 6 hrs, respectively. Cells were washed at the completion of the selected time points and incubated in medium containing 20% normal human serum complement, and incubated for 45 min.

Following serum incubation, 7-amino-actinomycin D (7AAD) was added to each sample and incubated for 15 min at RT to assess cell viability. Percent cytotoxicity was determined at each time point by setting regions as a forward scatter versus 7AAD two-dimensional scatter plot that represented 7AAD positive and negative cells, with debris excluded from both regions. Percent cytotoxicity was plotted for each time point as 100 minus percentage of 7AAD-negative cells (Table 5-7).

Table 5

Antibody	% Cytotoxicity		
	0 hour	1 hour	6 hour
Control I	98.5	86.9	16
Control II	99.6	99.1	98.5
10F2-13	99.6	99.2	98.5
8G6-5	99.6	99.2	97.7
9D4-7	99.4	99.0	96.0
2B7-7	99.4	99.4	96.3
9C11-14	55.8	22.3	12.9

Table 6

Antibody	% Cytotoxicity		
	0 hour	1 hour	6 hour
Control I	91.9	65.3	52.1
Control II	98.3	98.6	97.7
6B9-4	98.1	98.5	97.5
3H7-6	97.5	94.0	67.6
6F6-1	97.1	97.1	76.4
10E3-17	97	96.2	79.2
9E4-20	67.4	31.2	49.9

Table 7

Antibody	% Cytotoxicity		
	0 hour	1 hour	6 hour
Control I	98.3	61.1	20.5
Control II	99.1	99.2	98.7

7E1-13	96.1	96.5	89.3
3B9-10	96.4	97.9	82.2
9C3-3	98.7	98.5	76.9
9H4-12	43.2	17.4	23.1
2C11-4	29.1	14	22.4

Example 8. Biochemical Off-Rate of the Human Anti-CD20 Antibodies

[0064] Biochemical off-rates for selected test anti-CD20 antibodies were determined and compared with control antibodies I and II. Two selected human antibodies, control I or II (each 2 µg/ml) were incubated with CD20-expressing Raji cells, at 10⁶/ml, for 2 hrs at RT. The cells were then washed, excess antibody was removed, re-suspended in 1% serum-containing medium, and incubated at 37°C. At time 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, and 180 min, an aliquot of 1 ml of cells was removed, washed, stained with PE-labeled anti-hFc antibody, and FACS analysis conducted. Mean fluorescent intensity (MFI) was used as an indicator of the amount of antibody bound to the cell surface. Biochemical off rates were calculated by setting the percentage binding at time zero as 100%. The experiment was repeated 5 additional times, and biochemical off rate for 12 the test antibodies determined and compared to control I and II (Tables 8-13).

Table 8

Time (min)	% Binding			
	Control I	Control II	9C11-14	10F2-13
0	100.00	100.00	100.00	100.00
15	58.36	69.04	50.86	74.85
30	47.04	72.03	42.22	73.99
45	33.77	74.00	28.77	70.77
60	22.96	61.38	17.49	54.30
90	11.82	54.43	9.66	51.12
120	6.89	51.33	5.11	47.40
180	2.73	52.73	2.06	51.65

Table 9

Time (min)	% Binding			
	Control I	Control II	8G6-5	9D4-7

WO 2009/018411

PCT/US2008/071709

0	100.00	100.00	100.00	100.00
15	67.11	60.54	66.43	81.00
30	51.18	81.20	73.09	82.76
45	41.97	85.86	86.95	80.73
60	31.17	85.44	83.93	74.50
90	15.53	81.30	73.26	62.59
120	13.08	73.68	67.93	45.99
180	2.42	51.57	47.96	22.24

Table 10

Time (min)	% Binding			
	Control I	Control II	3H7-6	6F6-1
0	100.00	100.00	100.00	100.00
15	68.02	90.93	69.33	87.04
30	55.97	84.05	56.53	80.36
45	29.49	64.85	33.12	56.45
60	33.24	66.17	36.98	63.75
90	15.42	80.84	19.45	60.57
120	9.40	82.08	12.25	54.56
180	3.40	69.25	3.97	34.60

Table 11

Time (min)	% Binding			
	Control I	Control II	2B7-7	6B9-4
0	100.00	100.00	100.00	100.00
15	59.47	82.97	83.14	91.05
30	53.96	69.72	90.53	95.32
45	49.57	78.71	90.30	96.45
60	30.98	64.19	76.95	79.77

90	18.41	67.06	69.17	64.66
120	8.46	58.03	66.95	60.04
180	2.70	51.73	64.01	49.03

Table 12

Time (min)	% Binding			
	Control I	Control II	7E1-13	10E3-17
0	100.00	100.00	100.00	100.00
15	73.07	81.04	69.23	68.68
30	51.70	86.27	83.34	76.82
45	34.75	87.98	79.69	69.99
60	22.53	76.71	73.89	66.64
90	14.01	87.36	96.29	65.20
120	8.54	93.79	94.46	50.86
180	3.44	84.95	69.58	29.76

Table 13

Time (min)	% Binding			
	Control I	Control II	3B9-10	9E4-20
0	100.00	100.00	100.00	100.00
15	73.84	86.42	77.68	40.59
30	55.06	83.57	76.63	15.90
45	39.64	85.97	70.32	6.76
60	26.86	75.25	62.64	3.31
90	12.89	67.46	55.16	1.60
120	6.83	61.69	47.74	0.97
180	3.27	66.62	40.25	0.81

Example 9. Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC) Assay

[0065] ADCC induced by selected human anti-CD20 antibodies was assessed using Daudi cells

(cells from a human lymphoma cell line that endogenously expresses CD20). Briefly, Daudi cells (10,000 cells/well in 50 µl) were first mixed with an equal volume of serially diluted human anti-CD20 antibody, resulting in a final antibody concentration ranging from 0.169 pM to 10 nM, and incubated for 10 min at RT in a 96-well plate (control = wells without ab). Separately, human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs, effector cells) were prepared following a conventional Ficoll-Hypaque gradient centrifugation enrichment procedure. Enriched PBMCs were collected, washed, and plated in RPMI 1640 containing 10% heat inactivated FBS, 2 mM glutamine and 50 nM beta-mercaptoethanol. The cells were then stimulated with 5 ng/ml human IL-2 for three days, washed once in media, then used directly in the ADCC assay. Approximately 300,000 PBMCs were added to each mixture of antibody and target cells to give a final ratio of effector to target cells of approximately 30:1. The 96-well plates were then incubated for 4 hr and centrifuged at 250 x g. Supernatants were harvested and assayed for lactate dehydrogenase (LDH) activity using the CYTOTOX 96® Non-Radioactive Cytotoxicity Assay system (Promega) (Table 14).

Table 14

Antibody	EC ₅₀ (pM)	N
9C11-14	10.22	4
9E4-20	2.37	3
3B9-10	6.77	2
8G6-5	14.83	5
10F2-13	6.68	7
6F6-1	5.15	4
7E1-13	2.14	3
9D4-7	1.53	3
2C11-4	1.45	1
10E3-17	1.20	3
2B7-7	1.99	3
6B9-4	4.27	3
9C3-8	11.02	3
3H7-6	11.11	3
9H4-12	33.82	1

Example 10. Therapeutic Activities of Anti-CD20 Antibodies with a Human Lymphoma Xenograft Mouse Model.

[0066] *In vivo* efficacy studies for selected anti-CD20 antibodies were carried out using a human non-Hodgkin's B-cell lymphoma xenograft mouse model. Female severe combined immune deficient (SCID) mice were purchased at 6 weeks of age. After one week of acclimation, 2.5 million freshly harvested Raji cells (cells from a human non-Hodgkin's B-cell lymphoma cell line) were injected intravenously into each mouse. Each Raji cell-engrafted mouse was then treated with human FC (hFc), control I, control II, 8G6-5, 9D4-7, 10F2-13, or 7E1-13, each at 10 mg/kg, via intravenous injection through the lateral tail 3, 6, and 9 days after the engraftment. Mice were monitored for a period up to 180 days. Mice exhibiting signs of disease including hind-limb paralysis, cachexia, and occasional large local tumor mass were euthanized by CO₂ asphyxiation. Symptom-free survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method (Fig. 1). The results are expressed as percent survival as a function of symptom free survival time. These results show that ab 10F2-13 increased survival times significantly in the animal model, from about 20 days (hFc control treated animals) to about 150 days (more than a 9-fold increase in survival rate) (50% of treated animals survived about 20 days (hFc control), about 40 days (control I), about 35 days (control II), and more than 130 days (10F2-13). These increased survival times are at least 2-fold greater (relative to control II), about 4.5-fold greater (relative to control I), or at least about 9-fold or greater relative to hFc-treated animals.

Claims:

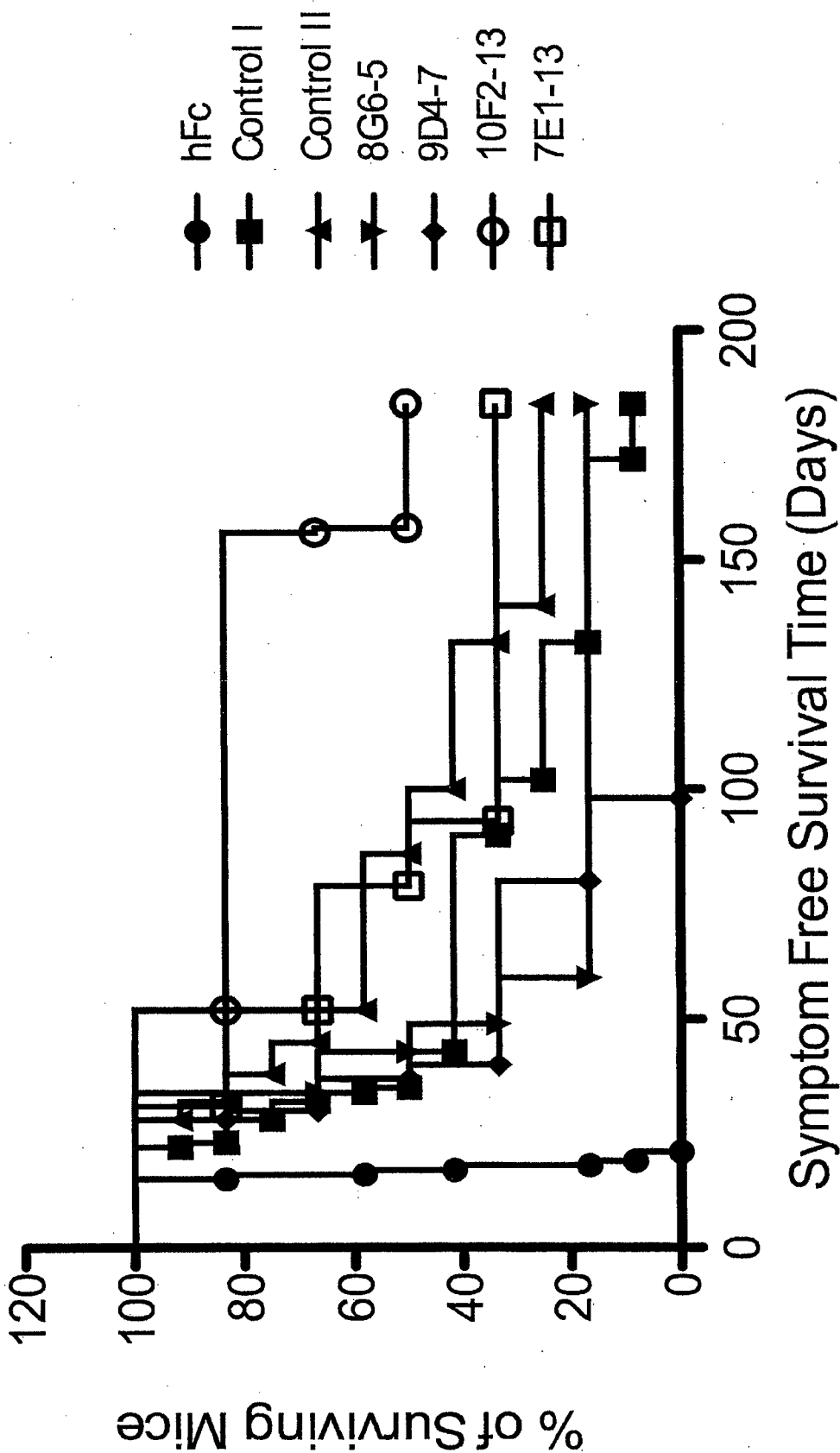
1. A human antibody or antigen-binding fragment of an antibody that specifically binds human CD20 and is capable of inducing complement dependent cytotoxicity (CDC) with an antibody concentration of about 5 nM or less, and increasing symptom free survival time between about 2-fold to about 9-fold or more, relative to control-treated animals in a mouse model of human lymphoma, wherein the antibody or antibody fragment comprises a heavy chain complementary determining region 3 (HCDR3) and a light chain CDR3 (LCDR3), wherein the HCDR3 and LCDR3 are selected from the group consisting of SEQ ID NO:345 and 353; 201 and 209; and 249 and 257.
2. A human antibody or antigen-binding fragment of an antibody that specifically binds human CD20 and is capable of inducing complement dependent cytotoxicity (CDC) with an antibody concentration of about 5 nM or less, wherein the antibody or fragment thereof comprises a heavy chain variable region (HCVR) sequence and a light chain variable region (LCVR) sequence, wherein the HCVR and LCVR sequences are selected from the group consisting of SEQ ID NO: 339 and 347; 195 and 203; and 243 and 251.
3. The human antibody or antigen-binding fragment of claim 1 or 2, wherein the antibody concentration required to induce CDC is 1 nM or less.
4. The human antibody or antigen binding fragment according to claim 3, further characterized as exhibiting an EC_{50} 0.2 nM or less as measured in Daudi cells, or an EC_{50} of 0.4 nM or less as measured by RL cells
5. A human antibody or antigen-binding fragment thereof that binds human CD20 and is capable of inducing complement dependent cytotoxicity (CDC) with an antibody concentration of about 5 nM or less, as measured with RL or Daudi cells, comprising a heavy chain complementary determining region 3 (HCDR3) domain and a light chain CDR3 (LCDR3) domain,

wherein the HCDR3 domain comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19}$ (SEQ ID NO:412) wherein $X^1 = A, V \text{ or } T$; $X^2 = K$; $X^3 = D$; $X^4 = P, F \text{ or } G$; $X^5 = S \text{ or } H$; $X^6 = Y$; $X^7 = G$; $X^8 = S \text{ or } H$; $X^9 = G \text{ or } F$; $X^{10} = S \text{ or } Y$; $X^{11} = Y, N \text{ or } S$; $X^{12} = Y, G \text{ or } H$; $X^{13} = G, L \text{ or } S$; $X^{14} = Y, M \text{ or } D$; $X^{15} = Y, D \text{ or } V$; $X^{16} = G, V \text{ or absent}$; $X^{17} = M \text{ or absent}$; $X^{18} = D \text{ or absent}$; $X^{19} = V \text{ or absent}$; and

the LCDR3 domain comprises an amino acid sequence of the formula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ (SEQ ID NO:415), wherein $X^1 = Q$; $X^2 = Q$; $X^3 = R \text{ or } S$; $X^4 = I, Y \text{ or } F$; $X^5 = N, D, \text{ or } Y$; $X^6 = W$; $X^7 = P$; $X^8 = L$; $X^9 = T$.

6. A human antibody or antigen-binding fragment according to any one of claim 1 to 5, characterized as exhibiting a K_D or EC_{50} of at least 10^{-11} M, when measured by binding to antigen presented on cell surface.
7. A nucleic acid molecule encoding the human antibody or antibody fragment according to claim 6.
8. An expression vector comprising the nucleic acid molecule according to claim 7.
9. A method of producing an anti-human CD20 antibody or antigen-binding fragment of an antibody comprising the steps of introducing the expression vector according to claim 3 into an isolated host cell, growing the cell under conditions permitting production of the antibody or antibody fragment, and recovering the antibody or antibody fragment so produced.
10. The method according to claim 9, wherein the host cell is an *E. coli* cell, a CHO cell, or a COS cell.
11. A pharmaceutical composition comprising an antibody or antigen-binding fragment thereof according to any one of claims 1 to 6.
12. An antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to any one of claims 1 to 6 for use to attenuate or inhibit a CD20-mediated disease or condition in a human.
13. An antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to claim 12, wherein the disease or condition treated is selected from the group consisting of non-Hodgkin's lymphoma, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, chronic lymphocytic leukemia, and inflammatory diseases.
14. A method of attenuating or inhibiting a CD20-mediated disease or condition in a human, comprising administering a therapeutically effective amount of an antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to any one of claims 1 to 6.
15. Use of an antibody or antigen-binding fragment of an antibody according to any one of claims 1 to 6 in the manufacture of a medicament for use to attenuate or inhibit a CD20-mediated disease or condition in a human.
16. Use according to claim 15, wherein the disease or condition treated is non-Hodgkin's

Figure 1



6022A-WO_SeqList

SEQUENCE LISTING

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Human Antibodies to Human CD20 and Method of Using Thereof

<130> 6022A

<140> To be assigned

<141> 2008-07-31

<150> 60/962,811

<151> 2007-07-31

<150> 61/067,994

<151> 2008-03-03

<160> 418

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 297

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

<210> 2

<211> 382

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 2

6022A-W0_SeqList

```

gaagtacagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccittaat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcagtt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgc acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggica ccgtctcctc ag 382

```

<210> 3
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 3
 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn 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 Val Ile Ser Trp Asn Ser Asp 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 His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 4
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 4
 ggattcacct ttaatgatta tgcc 24

<210> 5
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 5
 Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 6
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 6
 attagttgga atagtgatag cata 24

<210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

<400> 7

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile
1 5

<210> 8

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 8

gcaaaagata atcactatgg ttccggggagt tattactact accaatacgg tatggacgtc 60

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 9

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 10

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 10

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggttc cccgactcct catctatggg acatccacca gggccactgg tatccagacc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagttc 240
gaagattttt cagttttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 11

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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr 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 Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 12

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 12
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 13
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 14
ggtacatcc 9

<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 15
Gly Thr Ser
1

<210> 16
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 16
caacaatata ataactggcc gctcact 27

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 17
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 18
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

```
<400> 18
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacccttaat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gccttgaatg ggtctcagtt attagttaga atagtgatag cataggctat 180
gcggactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgc acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatggtt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca cgtctctc ag 382
```

```
<210> 19
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> Synthetic
```

```
<400> 19
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn 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 Val Ile Ser Trp Asn Ser Asp 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 His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
```

```
<210> 20
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> Synthetic
```

```
<400> 20
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctgtga gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccgactect catctatggt acatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
```

```
<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> Synthetic
```

```
<400> 21
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr 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 Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
```

6022A-WO_SeqList

<210> 22
 <211> 382
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 22
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttaat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgatag cataggctat 180
 gcggactctg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
 cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacggtca ccgtctctc ag 382

<210> 23
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 23
 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 Asn 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp 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 Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 24
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 24
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctyca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctc ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 25
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 25
 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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

6022A-WO_SeqList

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 Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 26
 <211> 367
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 26
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagac tgggtcaagc ctggaggggc cctgagactc 60
 tctgtgtcag cctctggatt caccctcagt gactcctaca tgacttggat ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggaagtac catatattat 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatt tccagggaca acgtcaagaa gtcattgtat 240
 ctgcagatga acagactgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
 ccaggaaact acgtctatta cggtatggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc 360
 tctcag 367

<210> 27
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 27
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Lys Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 28
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 28
 ggattcacct tcagtgaact ctac 24

<210> 29
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 29
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Tyr
 1 5

<210> 30

6022A-WO_SeqList

<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 30
attagtagta gtggaagtac cata 24

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 31
Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 32
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 32
gcgagagaag aaccaggaaa ctacgtctat tacggtatgg acgtc 45

<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 33
Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 34
<211> 319
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 34
gaaattgtgg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca ggaccagtca gactactacc agctacttag cctggtagcg acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcattccaaca gggccgctgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac 319

<210> 35
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 35
Glu Ile Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Thr Thr Thr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

6022A-WQ_SeqList

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

<210> 36
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 36
cagactacta ccagctac 18

<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 37
Gln Thr Thr Thr Ser Tyr
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 38
gatgcatcc 9

<210> 39
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 39
Asp Ala Ser
1

<210> 40
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 40
cagctgcgta ccaactggat cacc 24

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

<400> 41
Gln Leu Arg Thr Asn Trp Ile Thr
1 5

<210> 42
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 42
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttcagt gactcctaca tgacttggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggaagtac catatattat 180
gcagactctg tgaaggggccg attcaccatt tccagggaca acgtcaagaa gtcattgtat 240
ctgcagatga acagactgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
ccaggaaact acgtctatta cgttatggac gtctgggggc aaggggaccac ggtcacccgc 360
tcctcag 367

<210> 43
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 319
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 44
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca ggaccagtca gactactacc agctacttag cctggtaccg acagaaacct 120
ggccagggtc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccgctgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcaacag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac 319

<210> 45
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 45
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

6022A-WO_SeqList

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

<210> 46
 <211> 367
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 46
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacttcagc gactcctaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggaagtac catatactac 180
 gcagactctg tgaaggggccg attcaccatc tccaggggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
 ccaggaaact acgtctatta cggtatggac gtctgggggc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctcag 367

<210> 47
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 47
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr 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 Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 48
 <211> 319
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 48
 gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gactactacc agctacttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
 acacgactgg agattaaac 319

<210> 49
 <211> 106
 <212> PRT

6022A-WO_SeqList

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 49

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	Thr	Thr	Thr	Ser	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	Leu	Arg	Thr	Asn	Trp	Ile	Thr
				85						90				95	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys						
		100						105							

<210> 50

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 50

gaagtgcagc	tgggtggagtc	tggggggaggc	ttggtacagc	ctggcagggtc	cctgcgactc	60
tctgtgcag	cctctggatt	cacctttcga	gattatacca	tgcactgggt	ccggcaaggt	120
ccagggaagg	gcctggaatg	ggcttcagggt	attagttgga	atagtgatta	cataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaaagaa	ctccctgtat	240
ctgcaaata	acagtctgag	agttgaggac	acggccttgt	attactgtgc	aaagctcagt	300
gggacctaca	gggactactt	ctacggagtg	gacgtctggg	gcccaaggac	cacggtcacc	360
gtctcctcag						370

<210> 51

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 51

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	Arg	Asp	Tyr
		20						25					30		
Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Gly	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	Tyr	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	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Leu	Ser	Gly	Thr	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Val	Asp	Val
		100						105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115						120							

<210> 52

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 52

ggattcacct ttcgagatta tacc

24

55

6022A-WO_SeqList

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 53
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Thr
1 5

<210> 54
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 54
attagttgga atagtgatta cata 24

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 55
Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 56
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 56
gcaaaagtca gtgggaccta cagggactac ttctacggag tggacgtc 48

<210> 57
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 57
Ala Lys Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
1 5 10 15

<210> 58
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 58
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc aactacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcag ac 322

6022A-WO_SeqList

<210> 59
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 59
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Ala Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn 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 Arg
 100 105

<210> 60
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 60
 cagagtgtta gcaactac 18

<210> 61
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 61
 Gln Ser Val Ser Asn Tyr
 1 5

<210> 62
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 62
 gatgcatcc 9

<210> 63
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 63
 Asp Ala Ser
 1

<210> 64
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

57

6022A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 64

cagcagcgta gcaactggcc gctcact

27

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 65

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 66

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 66

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgcgactc 60
tctgtgacag cctctggatt cacctttcga gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcttggaaatg ggtctcaggt attagtggga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaattga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg ggcaaggagc cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 67

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 67

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 Arg Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 68

gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttag aactacttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcattccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

6022A-WO_SeqList

gaagatttttg cagttttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 69
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 69
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ala Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn 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
100 105

<210> 70
<211> 370
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 70
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt caccitttga gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg ggcaaggagac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 71
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 71
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 Arg Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

6022A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 72

```

gaaattgtgt  tgacacagtc  tccagccacc  ctgtctttgt  ctccagggga  aagagccacc  60
ctctcctgca  gggccagtc  gagtgtttag  aactacttag  cctggtagca  acagaaacct  120
ggccaggctc  ccaggctcct  catctatgat  gcatccaaca  gggccactgg  catcccagcc  180
aggttcagtg  gcagtgggtc  tgggacagac  ttcactctca  ccatcagcag  cctagagcct  240
gaagattttg  cagtttatta  ctgtcagcag  cgtagcaact  ggcgcctcac  tttcggcgga  300
gggaccaagg  tggagatcaa  ac                                     322

```

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 73

```

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 Asn 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> 74

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 74

```

gaagtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacaac  ctggcaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccctttcgt  gattatgcc  tgcactgggt  ccggcaaggt  120
ccagggaagg  gcctggagtg  ggtctccggc  attagttgga  atactgatta  cataggctat  180
gcggactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tcaagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaatga  acagtctgag  acctgaagac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagacgcc  300
cgatatggac  gggacaatta  ctacggtatg  gacgtctggg  gcccaaggac  cacggtcacc  360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 75

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 75

```

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 Arg Asp Tyr
 20           25           30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35           40           45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85           90           95
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100           105           110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

```

6022A-WO_SeqList

115

120

<210> 76
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 76
 ggattcacct ttctgtgatta tgcc

24

<210> 77
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 77
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 78
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 78
 attagttgga atactgatta cata

24

<210> 79
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 79
 Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr Ile
 1 5

<210> 80
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 80
 gcaaaagacg cccgatatgg acgggacaat tactacggta tggacgtc

48

<210> 81
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 81
 Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 82
 <211> 322

6022A-WO_SeqList

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 82
gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag aggtatttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catccatgat gcaccaca gggccactgg cattccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccaccaccag cctagagcct 240
gaagattttg tagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctatcac ctcgggcaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 83
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 83
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
His 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 Thr Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 84
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 84
cagagtgtta gcaggtat 18

<210> 85
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 85
Gln Ser Val Ser Arg Tyr
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 86
gatgcatcc 9

<210> 87
<211> 3
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 87

Asp Ala Ser
1

<210> 88

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 88

cagcagcgta gcgactggcc tatcacc

27

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 89

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 90

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 90

gaaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacaac ctggcaggctc cctgagactc 60
tctctgtgcag cctctggatt cacccttctgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagtggga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggaac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 91

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 91

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 Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

6022A-WO_SeqList

<210> 92
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 92
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtatttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catccatgat gcaccaaca gggccactgg cattccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccaccaccag cctagagcct 240
 gaagattttg tagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 93
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 93
 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
 His 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 Thr Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Val Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 94
 <211> 370
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 94
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttctgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atactgatta cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
 cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggagc cacggtcacc 360
 gtctctcagc 370

<210> 95
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 95
 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 Arg 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 Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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

6022A-WO_SeqList

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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val			
	100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	

<210> 96
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400>	96						
gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60	
ctctctgtca	gggccagtca	gagtgttagc	aggtatttag	cctggtagca	acagaaacct	120	
ggccaggcte	ccaggctcct	catctatgat	gcattccaac	ggggcactgg	catcccagcc	180	
aggttcagtg	gcagtggggt	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240	
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	cgtagcgact	ggcctatcac	cttcgggcaa	300	
gggacacgac	tggagattaa	ac				322	

```
<210> 97
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

<220>
<223> Synthetic

<400> 97															
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	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

```
<210> 98
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
```

<220>
<223> Synthetic

```

<400> 98
gaagtgcac tgggtggagtc tggggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttttat gattatgcc tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtgtgga atagtggtta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agttctacta cggtttggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag

```

```
<210> 99
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

<220>
<223> Synthetic

<400> 99
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

6022A-WQ_SeqList

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr 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 Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 100
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 100
ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 101
Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
1 5

<210> 102
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 102
attagttgga atagtggtta cata 24

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 103
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Ile
1 5

<210> 104
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 104
gcaaaagata acagctatgg aaagttctac tacgggtttgg acgtc 45

<210> 105

6022A-WO_SeqList

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 105
 Ala Lys Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
 1 5 10 15

<210> 106
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 106
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaaccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtagct tcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcacccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcattctca ccacagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac ctccggccaa 300
 gggacacggc tggagattaa ac 322

<210> 107
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 107
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Thr Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 108
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 108
 cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 109
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 109
 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1 5

6022A-WO_SeqList

<210> 110
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 110
 ggtgcatcc

9

<210> 111
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 111
 Gly Ala Ser
 1

<210> 112
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 112
 cagcagtata ataaactggcc gatcacc

27

<210> 113
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 113
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
 1 5

<210> 114
 <211> 367
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 114
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttttat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgggta cataggctat 180
 gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
 agctatggaa agttctacta cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctcag 367

<210> 115
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 115
 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 Tyr Asp Tyr

6022A-W0_SeqList

20	25	30
Ala Met His Trp Val Arg Gln	Ala Pro Gly Lys Gly Leu	Glu Trp Val
35	40	45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser	Gly Tyr 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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg	Ala Glu Asp Thr Ala Leu	Tyr Tyr Cys
85	90	95
Ala Lys Asp Asn Ser Tyr Gly	Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu	Asp Val Trp
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr	Val Ser Ser	
115	120	

<210> 116
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 116
gaaatagtg tgaacgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaaccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctgggtacct tcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcattctca ccacagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 117
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 117
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Thr Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 118
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 118
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgtcag cctctggatt caccctttat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgggta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agttctacta cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcacccgc 360
tcctcag 367

<210> 119
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

6022A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 119

```

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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr 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 Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp
: 100      105      110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115      120

```

<210> 120

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 120

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcattccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccattcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 121

```

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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20     25     30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Ile
85     90     95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100      105

```

<210> 122

<211> 385

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 122

```

caggttcagc tgggtggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggctc agtgaaggtc 60
tctgcgagg ctcttggtta caccittaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

```

6022A-WO_SeqList

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
 gcccgatatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctacg 385

<210> 123
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 123
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 124
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 124
 ggttacacct ttaatagtta tgga 24

<210> 125
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 125
 Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 126
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 126
 atcagaactt acaatggtaa caca 24

<210> 127
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 127
 Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr
 1 5

71

6022A-WO_SeqList

<210> 128
<211> 63
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 128
gcgagagatg aggcccgatat agtagtggct ggtacaactc cttactacta cggatatggac 60
gtc 63

<210> 129
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 129
Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 130
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 130
gaaatagtga tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatac ctcgggcaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 131
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 131
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 132
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

```

<400> 132
cagagtgtta gcagcaac
18

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 133
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 134
ggtgcatcc
9

<210> 135
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 135
Gly Ala Ser
1

<210> 136
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 136
cagcagtata ataactggcc gatcacc
27

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 137
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 138
<211> 385
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 138
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcgagg cttctgggta caccittaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180

```

6022A-WO_SeqList

```
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
gcccgatatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctcag 385
```

<210> 139
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

```
<400> 139
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
 20          25          30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35          40          45
Gly Trp Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65          70          75          80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
100          105          110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115          120          125
```

<210> 140
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

```
<400> 140
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggtc ccaggctcct catctatggt gcctccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322
```

<210> 141
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

```
<400> 141
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35          40          45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Ile
 85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100          105
```

<210> 142
 <211> 385
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

6022A-WQ_SeqList

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 142
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctctctggta caccittaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccaggggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacyac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
 gcccgatatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctggggggcaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctacg 385

<210> 143
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 143
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 144
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 144
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtaacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatecacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagtct 240
 gaagattitg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac ctccggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 145
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 145
 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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Ile
 85 90 95

6022A-W0_SeqList
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 146
 <211> 379
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 146
 gaagagcaac tgggtggagtc tggggggagac ttggtacagc ctgggcaggtc cctgaggctc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccitcat gattacacca tgcactgggt cgggcaagct 120
 ccagggaagg qcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggtag cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag aattgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
 tcctatggtt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctctcag 379

<210> 147
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 147
 Glu Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Ile Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 148
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 148
 ggattcacct ttcattgatta cacc 24

<210> 149
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 149
 Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr Thr
 1 5

<210> 150
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

6022A-WO_SeqList

<220>
<223> Synthetic

<400> 150
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 151
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 152
<211> 57
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 152
gcaaaaagatc cctoctatgg ttccggggctcg tattactact actacggaat ggacgtc 57

<210> 153
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 153
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 154
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 154
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctoctgca gggccagtc gagtggttag agctatttag tctgggtacca acagagacct 120
ggccaggcac ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccaccgg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagttct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtagcaact ggctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 155
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 155
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 Ser Tyr
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

6022A-WO_SeqList

50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu		80
	85	90
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
	100	105

<210> 156
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 156
cagagtgtta gcagctat 18

<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 157
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 158
gaagcatcc 9

<210> 159
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 159
Glu Ala Ser
1

<210> 160
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 160
cagcagcgta gcaactggcc tctcact 27

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 161

6022A-WO_SeqList

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 162
<211> 379
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 162
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagggtc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gctctggagtg ggtctcagggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aattgaggac acggccctgt attactgtgc aaaagatccc 300
tcctatgggt cgggggtcgt ttactactac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccc tctcctcag 379

<210> 163
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 163
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 His Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Ile Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 164
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 164
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttag agctatttag tctggtacca acagagacct 120
ggccaggcac ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccaccgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtagcaact ggccctctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 165
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 Ser Tyr
20 25 30

6022A-WQ_SeqList

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Glu 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 Ser
 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> 166
 <211> 379
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 166
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagttaga atagtggtag cataggctat 180
 gcggactctg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
 tcctatgggt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
 acggtcaccg tctctcag 379

<210> 167
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 167
 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 His Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 168
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 168
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 169
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

6022A-W0_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 169

```

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 Ser Tyr
20      25      30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35      40      45
Tyr Glu 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

```

<210> 170

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 170

```

gcagtgacgc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacaac ctggcagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttccgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gctctggagtg ggtctccggc attagtggga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacgggtatg gacgtctctggg gccaaaggac caccggtcacc 360
gtctcctcag
370

```

<210> 171

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 171

```

Ala 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 Arg Asp Tyr
20      25      30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100      105      110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115      120

```

<210> 172

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 172

ggattcacct ttctgtgatta tgcc

24

<210> 173

<211> 8

6022A-WO_SeqList

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 173
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 174
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 174
 attagttgga atactgatta cata 24

<210> 175
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 175
 Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr Ile
 1 5

<210> 176
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 176
 gcaaaagacg cccgatatgg acgggacaat tactacggta tggacgtc 48

<210> 177
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 177
 Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 178
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 178
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggcga aagagccacc 60
 ctctcctgta gggccagtcg gagtggttagt cataacttag cctgggtacca gcagaagcct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatacacca gggccactgg tattccagac 180
 aggttcagtg gcactgggtc tgggacagag ttcactctca ccattagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac tttcggcggg 300
 gggaccaagg tagagatcaa ac 322

<210> 179
 <211> 107

6022A-WQ_SeqList

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 179
 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 Gln Ser Val Ser His Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Tyr Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 180
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 180
 cagagtgtta gtcataac 18

<210> 181
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 181
 Gln Ser Val Ser His Asn
 1 5

<210> 182
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 182
 ggtgcatac 9

<210> 183
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 183
 Gly Ala Tyr
 1

<210> 184
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

6022A-WO_SeqList

<223> Synthetic

<400> 184

cagcagtata ataactggcc gctcact

27

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 185

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr

1

5

<210> 186

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 186

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacaac ctgggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtgcag cctctggatt cacccttctgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gctctggagtg ggtctccggc attagtggga atactgatta cataggctat 180
ggcgactctg tgaaggggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggagac cacggtcacc 360
gtctcctcag

```

<210> 187

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 187

```

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 Arg Asp Tyr
20     25     30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35     40     45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100    105    110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115    120

```

<210> 188

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 188

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtcga gagtgttagt cataacttag cctgggtacca gcagaagcct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatacacca gggccactgg tattccagac 180
aggttcagtg gcactgggtc tgggacagag ttcaacttca ccattagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac

```

322

6022A-WO_SeqList

<210> 189
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 189
 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 Gln Ser Val Ser His Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Tyr Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Thr Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 190
 <211> 370
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 190
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttcgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atactgatta cataggctat 180
 ggggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgcccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
 cgatatggac gggacaatta ctacgggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 191
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 191
 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 Arg 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 Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 192
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

```

<400> 192
gaaatagtga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtgttagt cataacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtcctt catctatggt gcatacacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaacttca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 193

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 193

```

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1      5      10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn
20     25     30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Gly Ala Tyr 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 Asn Trp Pro Leu
85     90     95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100    105

```

<210> 194

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 194

```

gaagtgaac tggcggagtc tgggggagac ttggtacagt ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggaat cacccttcat gattatgccg tgcactgggt ccggcaacct 120
ccagggaagg gcctcgagtg ggtctcaggt attagtgtga atagtgatta cataggttat 180
ggggaactct tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgatgac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatgggt cggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctccccag                                     370

```

<210> 195

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 195

```

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

```

6022A-WO_SeqList

<210> 196
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 196
 ggaatcacct ttcattgatta tgcc

24

<210> 197
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 197
 Gly Ile Thr Phe His Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 198
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 198
 attagttgga atagtgatta cata

24

<210> 199
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 199
 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
 1 5

<210> 200
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 200
 gtaaaagatt ttcattatgg ttcgggggtcc aactacggca tggacgtc

48

<210> 201
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 201
 Val Lys Asp Phe His Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 202
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

6022A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 202

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctatgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctctgca gggccagtc gagtggttag agaaacttag cctgggtacca gcagaaaagt 120
ggccagggctc ccaggctcct catctctggt gcacccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccacaaacag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag tctaattgact ggcctctcac ctcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 203

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 203

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

<210> 204

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 204

cagagtgtta gcagaaac 18

<210> 205

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 205

Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 206

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 206

ggtgcatcc 9

<210> 207

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

Página 45

6022A-WQ_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 207

Gly Ala Ser

1

<210> 208

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 208

cagcagtcta atgactggcc tctcacc

27

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 209

Gln Gln Ser Asn Asp Trp Pro Leu Thr

1

5

<210> 210

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 210

gaagtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagt	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggaat	cacctttcat	gattatgcca	tgcactgggt	ccggcaacct	120
ccagggaagg	gcctcgagtg	ggtctcaggt	attagttgga	atagtgatta	catagggttat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaaagaa	atccctgtat	240
ctgcaaatga	acagtctgag	acctgatgac	acggccttgt	attactgtgt	aaaagatttt	300
cattatgggt	cggggtccaa	ctacggcatg	gacgtctggg	ggcaagggac	cacggtcacc	360
gtctcctcag						370

<210> 211

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 211

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

<210> 212

6022A-WQ_SeqList

<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 212
gaaatagtga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gactgttagc agaaacttag cctggtacca gcagaaagtt 120
ggccaggctc ccaggctcct catctctggt gcattccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccattcaacag cctgcagttc 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag tctaattgact ggcctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 213
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 213
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 Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Val Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Gly 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 Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 214
<211> 370
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 214
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgagc cctctggaat cacttttcac gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatgggt cgggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg ggcaaggag caccgtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 215
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 215
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 Ile Thr Phe His 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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

6022A-WO_SeqList

				85					90				95				
Val	Lys	Asp	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Asn	Tyr	Gly	Met	Asp	Val		
			100					105					110				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120										

<210> 216
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 216
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agaaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 gggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcaccaccca gggccactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcactctca ccaccagcag cctgcagtct 240
 gaagattitg cagtttatta ctgtcagcag tctaattgact ggcctctcac ctccggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 217
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 217
 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 Gln Ser Val Ser Arg Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Ser Asn Asp Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 218
 <211> 382
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 218
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctctgtcag cctctggatt cagctttcat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cttaggggat 180
 gcggactctg tgaagggccg attaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagctctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
 cactatgggt cggggagtc ttactactac aagtacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtca cgtctctc ag 382

<210> 219
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 219
 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 Ser Phe His Asp Tyr

6022A-WQ_SeqList

Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	Ser	Leu	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	Asp	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	His	Tyr	Tyr	Tyr	Lys	Tyr
		100						105					110		
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
	115						120					125			

<210> 220
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 220
 ggattcagct ttcattgatta tgcc 24

<210> 221
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 221
 Gly Phe Ser Phe His Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 222
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 222
 attagtggga atagtgatag ctta 24

<210> 223
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 223
 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Leu
 1 5

<210> 224
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 224
 gcaaaaagata atcactatgg ttcgggggagt cattactact acaagtacgg tatggacgtc 60

<210> 225
 <211> 20

6022A-WO_SeqList

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 225
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Tyr Tyr Tyr Lys Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 226
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 226
gaaatagtga tgacgcagtc cccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtacca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctt 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 227
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 227
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 228
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 228
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 229
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 229
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

6022A-WO_SeqList

<210> 230
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 230
ggtgcttcc 9

<210> 231
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 231
Gly Ala Ser
1

<210> 232
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 232
cagcagtata ataactggcc tctcacc 27

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 233
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 234
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 234
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cttaggggat 180
ggggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccctgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtca ttactactac aagtacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc ag 382

<210> 235
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 235
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

6022A-wo_SeqList

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	His	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	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	Ser	Leu	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	Asp	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	His	Tyr	Tyr	Tyr	Lys	Tyr
			100					105					110		
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
	115						120					125			

<210> 236
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 236
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca acaaaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcttccacca gggccactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagctc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctctcac ctccggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 237
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 237
 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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 238
 <211> 382
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 238
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctgtgtagc cctctggatt cagctttcat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagttagat cttaggctat 180
 gcggactctg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
 cactatgggt cggggagtc ttactactac aagtaacggt tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacgggtca cgtctctc ag 382

<210> 239
 <211> 127
 <212> PRT

6022A-WO_SeqList

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 239

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	Ser	Phe	His	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	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	Ser	Leu	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	Asp	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	His	Tyr	Tyr	Tyr	Lys	Tyr
			100				105						110		
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120					125			

<210> 240

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 240

gaaatagtga	tgacgcagtc	tccagccacc	ctgtctgtgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtggttag	agcaacttag	cctgggtacca	gcagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatggt	gcateccacca	gggccactgg	tatcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtygggtc	tgggacagag	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagtct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	tataataact	ggcctctcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	ac				322

<210> 241

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 241

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	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gly	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	Asn	Trp	Pro	Leu
			85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
		100					105								

<210> 242

<211> 367

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 242

gaagtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttttat	gattatgcc	tgactgggt	ccggcaagct	120
ccagggaagg	gcctggagtg	ggtctcaggt	attagctgga	atagtgatac	cataggctat	180

6022A-WO_SeqList

gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtac aaaagatggc 300
 agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcacccgc 360
 tcctcag 367

<210> 243
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 243
 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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr 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
 Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 244
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 244
 ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 245
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 245
 Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 246
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 246
 attagctgga atagtgatac cata 24

<210> 247
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 247
 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr Ile

98

6022A-WO_SeqList

1 5

<210> 248
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 248
acaaaagatg gcagctatgg tcacttctac tccggtttgg acgtc 45

<210> 249
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 249
Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 250
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 250
gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtagca acaaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct cttttatgtt gcacccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccacagcag ccttgagcct 240
gacgattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tagagatcaa ac 322

<210> 251
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 251
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 Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Val 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
Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Tyr Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 252
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 252

99

cagagtgtta gcagctac

18

<210> 253
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 253
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 254
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 254
gttgcaccc

9

<210> 255
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 255
Val Ala Ser
1

<210> 256
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 256
cagcagcgtt actactggcc gctcact

27

<210> 257
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 257
Gln Gln Arg Tyr Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 258
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 258
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttttat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagggt attagctgga atagtgtatc cataggctat 180
gaggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acgggccttat attactgtac aaaagatggc 300

6022A-WQ_SeqList

agctatgggtc acttctactc cggtttggac gtctgggggc aagggaaccac gggtaccggtc 360
tcctcag 367

<210> 259
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 259
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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr 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
Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 260
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 260
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca ggccagtcga gagtgttagc agctacttag cctgggtacca acaaaaacct 120
ggccagggtc ccaggctcct catttatgtt gcatccaaca ggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccacagcag ccttgagcct 240
gacgattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 261
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 261
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 Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Val 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
Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Tyr Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 262
<211> 367
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

6022A-WO_SeqList

<223> Synthetic

<400> 262

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc ttggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccittttat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagctgga atagtatac cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagatggc 300
agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag                                     367

```

<210> 263

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 263

```

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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr 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
Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp
100         105         110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115         120

```

<210> 264

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 264

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc aagtgttagc agctacttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 265

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 265

```

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 Ser Tyr
20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Val 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 Tyr Tyr Trp Pro Leu
85          90          95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100         105

```

6022A-WO_SeqList

<210> 266
<211> 370
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 266
gaagtgcagc ttgtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttttat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgttatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg gccagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 267
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 267
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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 268
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 268
ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 269
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 269
Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
1 5

<210> 270
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

<400> 270
attagttgga atagtgatta cata 24

<210> 271
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 271
Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 272
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 272
gcaaaagacg cccggtatgg acggaataac tactacggta tggacgtc 48

<210> 273
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 273
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 274
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 274
gaaatagtgga tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 275
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 275
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Leu

6022A-WO_SeqList

<210> 282
<211> 370
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 282
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccitttat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtgg a atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cggtatggac ggaataacta ctacgggtatg gacgtctggg ggcaaggagac cacggtcacc 360
gtctctcag 370

<210> 283
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 283
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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 284
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 284
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca ggccagtc a gactgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggttc ccaggctcct catctatggg gcacttacca ggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccacagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 285
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 285
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

6022A-WO_SeqList

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 Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 286
 <211> 370
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 286
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctgtgtcag cctctggatt cacccttttat gattatgccat tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagggt attagtggga atagtgatta cataggctat 180
 gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
 cggtatggac ggaataacta ctacgggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 287
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 287
 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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 288
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 288
 gaaatagtga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcacttacca gggccactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcaacttca ccatcagcag cctgcagtc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 289
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 289

6022A-WO_SeqList
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 290
<211> 370
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 290
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
ggctacggga actactacca ctacgggtatg gacgtctggg gtcaaggagac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 291
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 291
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 Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 292
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 292
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 293
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

6022A-WO_SeqList

<223> Synthetic

<400> 293

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 294

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 294

attagttgga atagtggaag tata

24

<210> 295

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 295

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 296

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 296

gcaaaaagata tgggctacgg gaactactac cactacggta tggacgtc

48

<210> 297

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 297

Ala Lys Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 298

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 298

gatattgtat	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttagc	agctatttag	cctgggtacca	acagaaacct	120
ggccaggtc	ccaggctcct	catctgtgat	gcctcccaca	gggccactcg	catcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	cgtagcaact	ggcctatcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tygagattaa	ac				322

<210> 299

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

6022A-WO_SeqList

<223> Synthetic

<400> 299

Asp 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 Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Cys Asp Ala Ser His Arg Ala Thr Arg 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 300

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 300

cagagtgtta gcagctat 18

<210> 301

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 301

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 302

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 302

gatgcatcc 9

<210> 303

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 303

Asp Ala Ser
1

<210> 304

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 304

cagcagcgtg gcaactggcc tatcacc 27

6022A-WO_SeqList

<210> 305
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 305
 Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
 1 5

<210> 306
 <211> 370
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 306
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tccgtgtcag cctctggatt cacccttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagtt 120
 ccaggggaagg gccctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggaa tataggctat 180
 gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatac acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
 ggctacggga actactacca ctacgggatg gacgtctggg ggcaaggagc cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 307
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 307
 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 Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 308
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 308
 gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agctatttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctgtgat gcatcccaca gggccactcg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 309
 <211> 107
 <212> PRT

111

6022A-WO_SeqList

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 309

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	Ser	Tyr
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Cys	Asp	Ala	Ser	His	Arg	Ala	Thr	Arg	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	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 310

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 310

gaagtgcagc	tgggtggagtc	tggggggaggc	ttggtacagc	ctggcagggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgat	gattatgccca	tgcactgggt	ccggccaagct	120
ccagggaagg	gcctggagtg	ggctctcaggt	attagttgga	atagtgggaag	tataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgcccaagaa	ctccctgtat	240
ctgcaaatga	acagtctgag	agctgaggac	acggccttgt	attactgtgc	aaaagatatg	300
ggctacggga	actactacca	ctacggtatg	gacgtctggg	ggcaaggagac	cacgggtcacc	360
gtctcctcag						370

<210> 311

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 311

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	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	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	Asp	Met	Gly	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Tyr	His	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
		100					105						110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 312

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 312

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtggttag	agctatttag	cctggtacca	acagaaacct	120

6022A-WO_SeqList

```

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttcactctca ccatacagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctatcac ctteggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 313
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 313
 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 Ser 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 Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 314
 <211> 370
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 314
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tccgtgtcag cctctggcctt caccctttcgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaagtt 120
 ccagggaagg gcctagaatg ggtctcaggc attagtggga atagaggtag tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgttt 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
 tactatgggt cggggagtc ctaagggtatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 315
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 315
 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 Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr 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 Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 316
 <211> 24
 <212> DNA

6022A-WQ_SeqList

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 316

ggcttcacct ttcgtgatta tgcc

24

<210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 317

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 318

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 318

attagttgga atagaggtac tata

24

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 319

Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr Ile
1 5

<210> 320

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 320

gcaaaagatc attactatgg ttcggggagt ccctacggta tggacgtc

48

<210> 321

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 321

Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 322

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

<400> 322
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctggctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag aagtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaga gggcactgg catcccaggc 180
aggctcagtg gcagtggggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgag tggagattaa ac 322

<210> 323
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 323
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ala Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Lys 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 Lys Arg Val Thr Gly Ile Pro Gly Arg Leu 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 Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 324
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 324
cagagtgtta gcaagtac 18

<210> 325
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 325
Gln Ser Val Ser Lys Tyr
1 5

<210> 326
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 326
gatgcatcc 9

<210> 327
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 327

6022A-WQ_SeqList

Asp Ala Ser
1

<210> 328
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 328
cagcagagta gcaactggcc gatcacc 27

<210> 329
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 329
Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 330
<211> 370
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 330
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtgcag cctctggcctt caccctttcgt gattatgccca tgcactgggtt ccgggcaagtt 120
ccagggaagg gcctagaatg ggtctcaggc attagttgga atagaggtac tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
tactatgggt cggggagtc ctacgggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctctcag 370

<210> 331
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 331
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 Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr 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 Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 332
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

6022A-WO_SeqList

<220>

<223> Synthetic

<400> 332

```

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag aagtacttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaga gggtcactgg catcccaggc 180
aggctcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 333

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 333

```

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 Lys 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 Lys Arg Val Thr Gly Ile Pro Gly Arg Leu 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 Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Ile
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 334

<211> 370

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 334

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgacag cctctggctt cacccttctg gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gctctggagtg ggtctcaggc attagtggga atagagggtac tataggctat 180
gggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
tactatgggt cggggagctc ctacgggtatg gacgtctggg ggcaaggac caccgtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 335

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 335

```

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 Arg 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 Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr 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 Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
          100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

```

6022A-WO_SeqList

115

120

<210> 336
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 336
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtggttagc aagtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccacagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agtagcaact ggcggtcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 337
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 337
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 Lys 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 Ser Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 338
<211> 379
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 338
gaagagcaac tgggtggagtc tggggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tctgtgtcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtggag tctaggctat 180
ggggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagatccc 300
tcttatgggt cgggggtcgta tcactcctac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcactg tctcctcag 379

<210> 339
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 339
Glu Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val

6022A-WO_SeqList

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly		
100	105	110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125

<210> 340
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 340
ggattcacct ttcatgatta cacc 24

<210> 341
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 341
Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr Thr
1 5

<210> 342
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 342
attagttgga atagtggaag tcta 24

<210> 343
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 343
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu
1 5

<210> 344
<211> 57
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 344
gcaaaagatc cctcttatgg ttcggggtcg tatcactcct actacggaat ggacgtc 57

<210> 345
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6022A-WQ_SeqList

<400> 345
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 346
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 346
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgct gggccagtc gagtattagc aggtacttag tctggtagca acagaaatgt 120
ggccaggcac ccagactcct catctatgaa gcattctaaga gggccaccgg catcccagtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctcga ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtttcaatt ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 347
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 Trp Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Cys Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 348
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 348
cagagtatta gcaggtac 18

<210> 349
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 349
Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
1 5

<210> 350
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

6022A-WO_SeqList

<220>
<223> Synthetic

<400> 350
gaagcatct

9

<210> 351
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 351
Glu Ala Ser
1

<210> 352
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 352
cagcagcgtt tcaattggcc tctcact

27

<210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 353
Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 354
<211> 379
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 354
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgaggctc 60
tctgtgtcag cctctggatt caccittcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagtgtga atagtggaaag tctaggctat 180
gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccctat attactgtgc aaaagatccc 300
tcttatgggt cgggggtcgt tcactcctac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggaacc 360
acggtcaccc tctcctcag 379

<210> 355
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 355
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 His Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val

6022A-WO_SeqList

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly		
100	105	110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125

<210> 356
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 356
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctgtgt gggccagtca gagtattagc aggtacttag tctggtagca acagaaatgt 120
 ggccaggcac ccagactcct catctatgaa gcacttaaga gggccaccgg catccagtc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccacagcag cctagagtc 240
 gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtttcaatt ggctctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 357
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 357
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 Trp Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Cys Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 358
 <211> 379
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 358
 gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt caactttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagttaga atagtggag tctaggctat 180
 gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
 tcttatgggt cggggtcgta tcactctac tacggaatgg acgtctgggg gcaaggagacc 360
 acggtcaccc tctcctcag 379

<210> 359
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

```
<400> 359
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 His Asp Tyr
20      25      30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu 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 Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
100     105     110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115     120     125
```

```
<210> 360
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> Synthetic
```

```
<400> 360
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtattagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgaa gcattctaaca gggccactyg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtttcaatt ggcctctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
```

```
<210> 361
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> Synthetic
```

```
<400> 361
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 Ile 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 Glu 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 Phe Asn Trp Pro Leu
85      90      95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100     105
```

```
<210> 362
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> Synthetic
```

```
<400> 362
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagggtc 60
tctgtacag cctctggatt cacccttggt gattttccca tgcactgggt ccggcaagct 120
cccggaagg gcttgagtg ggtctcaggt attacttggg atagtggtag catagtctat 180
ggcactctg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatgggt cggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctctc ag 382
```

6022A-WO_SeqList

<210> 363
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 363
 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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Phe
 20 25 30
 Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile Val 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 Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 364
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 364
 ggattcacct ttggtgattt tccc 24

<210> 365
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 365
 Gly Phe Thr Phe Gly Asp Phe Pro
 1 5

<210> 366
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 366
 attacttgga atagtggtag cata 24

<210> 367
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 367
 Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile
 1 5

<210> 368
 <211> 60

6022A-WO_SeqList

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 368
gcaaaagata gtcactatgg ttcggggaat ttttactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 369
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 369
Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 370
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 370
gaaatagtga tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaagttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcaacttca ccatcagcag cctgcagttc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 371
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 371
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 Gln 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 Gly 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 Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 372
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 372
cagagtgtta gcagcaag

6022A-WO_SeqList

<210> 373
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 373
Gln Ser Val Ser Ser Lys
1 5

<210> 374
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 374
ggtgcatcc 9

<210> 375
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 375
Gly Ala Ser
1

<210> 376
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 376
cagcagtata ataactggcc gatcacc 27

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 377
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 378
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 378
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tccgtgtacag cctctggatt caccctttggt gatittccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgya atagtggtag catagtctat 180
gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaaqaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatgggtt cgggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggcca ccgtctcttc ag 382

6022A-WO_SeqList

<210> 379
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 379
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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Phe
20 25 30
Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile Val 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 Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 380
<211> 322
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 380
gaaatagtga tgaacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaagttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcaccaccca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataaact ggccgatcac cttcgggcaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 381
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 381
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 Gln 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 Gly 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 Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 382
<211> 382
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

6022A-WO_SeqList

<400> 382
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacttttggg gattttccca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttggg atagtggtag cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
 cactatggtt cgggggaatt ttactactac tactacggtg tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacgggtc ccgtctcctc ag 382

<210> 383
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 383
 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 Gly Asp Phe
 20 25 30
 Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly 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 Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 384
 <211> 322
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 384
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaagttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 385
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 385
 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 Gln 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 Gly 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 Asn Trp Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

6022A-WO_SeqList

<210> 386
 <211> 355
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 386
 caggttcagc tgtttcagtc tggaaactgag gtgaagaaga ctgggggctc agtgaagggtc 60
 tcttgcaagg ctcttggtta cacctttacc ttctatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcggcgctt acaatggtga cacaagctat 180
 gcacagaagg tccagggcag agtcacaatg acaacagatt catccacgaa cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgat acggccgtgt attactgtgc gagaagtaca 300
 actacaaccc cctttgacta ctgggggcag ggaacctgtg tcacctctc ctcag 355

<210> 387
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 387
 Gln Val Gln Leu Phe Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Thr Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Ser Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 388
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 388
 ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 389
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 389
 Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr Gly
 1 5

<210> 390
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 390
 atcggcgctt acaatggtga caca 24

6022A-WO_SeqList

<210> 391
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 391
Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 392
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 392
gcgagaagta caactacaac cccctttgac tac 33

<210> 393
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 393
Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 394
<211> 355
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 394
caggttcagc tgtttcagtc tggaactgag gtgaagaaga ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta caaccttaac ttctatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcggcgctt acaatgggtg cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcacaatg acaacagatt catccacgaa cacagcctac 240
atgggaactga ggagcctgag atctgacgat acggccgtat attactgtgc gagaagtaca 300
actacaaccc cctttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

<210> 395
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 395
Gln Val Gln Leu Phe Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr
20 25 30
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Ser Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

6022A-WO_SeqList

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 396
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 396
ggttacacct ttaccatcta tagt

24

<210> 397
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 397
Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr Gly
1 5

<210> 398
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 398
atcggcgctt acaatgggtga caca

24

<210> 399
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 399
Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 400
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 400
gcgagaagta caactacaac cccctttgac tat

33

<210> 401
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<400> 401
Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 402

6022A-WO_SeqList

<211> 355
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 402
 caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaggggtc 60
 tcctgcaagg ctctctgggta caccctttacc atctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg aacagcgctt acaatgggaa cacaaactat 180
 gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg aacacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atgggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgctt attactgtgc gagaagtaca 300
 actgtaaccc cctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

<210> 403
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 403
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
 20 25 30
 Ser Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Asn Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Asn Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Thr Thr Val Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 404
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 404
 gggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 405
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 405
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr Ser
 1 5

<210> 406
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 406
 aacagcgctt acaatgggaa caca 24

6022A-WO_SeqList

<210> 407
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 407
 Asn Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
 1 5

<210> 408
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 408
 gcgagaagta caactgtaac cccctttgac tac

33

<210> 409
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 409
 Ala Arg Ser Thr Thr Val Thr Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 410
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 410
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 411
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 411
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 412
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

6022A-WO_SeqList

```

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(19)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 412
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1      5      10     15
Xaa Xaa Xaa

<210> 413
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(6)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 413
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1      5

<210> 414
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(3)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 414
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(9)
<223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 415
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1      5

<210> 416
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic

```

6022A-WO_SeqList

<400> 416

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	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						

<210> 417

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 417

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	

6022A-WO_SeqList

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	Val	Leu	Asp	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	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> 418
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic

<400> 418

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	Val	Leu	Asp	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	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											

ANTICUERPOS HUMANOS CONTRA CD20 HUMANO Y MÉTODO PARA UTILIZARLOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a anticuerpos humanos y a fragmentos de anticuerpos específicos para CD20 humano, a composiciones farmacéuticas y a métodos terapéuticos con ellos.

Técnica relacionada

El CD20 (también conocido como antígeno de diferenciación restringido a linfocitos B humanos o Bp35; antígeno B1 de la superficie de linfocitos B, Leu-16, BM5, y LF5) es una proteína transmembrana hidrófoba con un peso molecular de aproximadamente 35 kD expresada sobre linfocitos pre-B y B maduros (Valentine et al. (1989), J. Biol. Chem., 264:11282; Einfield et al. (1988), EMBO J., 7:711-717). La secuencia de aminoácidos del CD20 humano aparece en SEQ ID NO:1 (GenBank nº de registro NP_690605). Se describen anticuerpos anti-CD20, por ejemplo, en los documentos US 5.736.137, WO 2004/056312, y US 2004/0167319.

Los métodos para producir anticuerpos con utilidad terapéutica en el ser humano incluyen la generación de anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados (véase, por ejemplo, el documento US 6.949.245). Véase también, por ejemplo, los documentos WO 94/02602 y US 6.596.541, que describen métodos para generar ratones genéticamente modificados capaces de producir anticuerpos útiles para fabricar productos terapéuticos humanos.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la invención proporciona anticuerpos humanos, preferiblemente anticuerpos humanos recombinantes que se unen específicamente al CD20 humano. Estos anticuerpos se caracterizan por unirse específicamente al CD20 humano y por mediar en la muerte de células de linfoma de células B que expresan el CD20. Los anticuerpos pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender sólo una porción de unión al antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv), y pueden estar modificados para actuar sobre su funcionalidad, por ejemplo, para eliminar o potenciar las funciones efectoras residuales (Reddy et al. (2000), J. Immunol., 164:1925-1933).

El anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno se une específicamente al CD20 humano y es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) en células que expresan CD20 en presencia del complemento, en que el anticuerpo, a una concentración de aproximadamente 10 nM o menos, induce 50% de lisis de células Daudi y RL en presencia de suero humano normal al 5% con complemento. En realizaciones preferidas, la concentración de anticuerpo que induce 50% de lisis es de aproximadamente 5 nM o menor; de aproximadamente 2 nM o menor; o de aproximadamente 1 nM o menor. En una realización, el anticuerpo o su fragmento muestra una EC₅₀ de 0,2 nM o menor, medida en células Daudi, o una EC₅₀ de 0,4 nM o

menor, medida en células RL. En diversas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo es capaz de aumentar el tiempo de supervivencia sin síntomas entre aproximadamente 2 veces a aproximadamente 9 veces más o mayor, con relación a animales control tratados en un modelo de ratón de linforma humano.

- 5 El anticuerpo o su fragmento se une específicamente al CD20 humano y es capaz de inducir una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en células que expresan CD20 en presencia de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), en que el anticuerpo muestra una EC_{50} de aproximadamente 1 nM o menor, medida en células Daudi. En realizaciones preferidas, el anticuerpo muestra una EC_{50} de
- 10 aproximadamente 50 pM o menor; de aproximadamente 20 pM o menor; de aproximadamente 10 pM o menor. En una realización preferida, los anticuerpos que muestran una actividad ADCC potenciada pueden comprender niveles reducidos de fucosilación, por ejemplo fucosa aproximadamente al 5%.

- En una realización, el anticuerpo o la porción de unión al antígeno del anticuerpo
- 15 de la invención comprende una secuencia de la región variable de cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3, 19, 23, 27, 43, 47, 51, 67, 71, 75, 91, 95, 99, 115, 119, 123, 139, 143, 147, 163, 167, 171, 187, 191, 195, 211, 215, 219, 235, 239, 243, 259, 263, 267, 283, 287, 291, 307, 311, 315, 331, 335, 339, 355, 359, 363, 379, 383, 387, 395, y 403, o una secuencia sustancialmente similar a éstas. En una
- 20 realización preferida, el anticuerpo o el fragmento comprende una secuencia HCVR seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:339, 195 y 243.

- En una realización más específica, el anticuerpo o su porción de unión al antígeno comprende además una secuencia de la región variable de cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:11, 21, 25, 35, 45, 49, 59, 69, 73, 83,
- 25 93, 97, 107, 117, 121, 131, 141, 145, 155, 165, 169, 179, 189, 193, 203, 213, 217, 227, 237, 241, 251, 261, 265, 275, 285, 289, 299, 309, 313, 323, 333, 337, 347, 357, 361, 371, 381 y 385, o una secuencia sustancialmente similar a éstas. En una realización preferida, el anticuerpo o el fragmento comprende una secuencia LCVR seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:347, 203 y 251.

- 30 En realizaciones específicas, el anticuerpo o su fragmento comprende parejas de secuencias HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO:3/11, 19/21, 23/25, 27/35, 43/45, 47/49, 51/59, 67/69, 71/73, 75/83, 91/93, 95/97, 99/107, 115/117, 119/121, 123/131, 139/141, 143/145, 147/155, 163/165, 167/169, 171/179, 187/189, 191/193, 195/203, 211/213, 215/217, 219/227, 235/237, 239/241, 243/251,
- 35 259/261, 263/265, 267/275, 283/285, 287/289, 291/299, 307/309, 311/313, 315/323, 331/333, 335/337, 339/347, 355/357, 359/361, 363/371, 379/381 y 383/385. En una realización preferida, el anticuerpo o su fragmento comprende una pareja de secuencias HCVR/LCVR seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:339/347, 195/203 y 243/251.

En un segundo aspecto, la invención proporciona moléculas de ácidos nucleicos aisladas que codifican un anticuerpo o su fragmento. En realizaciones específicas, la molécula de ácido nucleico codifica una HCVR, en la que la secuencia de nucleótidos se selecciona 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, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 394 y 402, o una secuencia sustancialmente idéntica a éstas. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una LCVR, en la que la secuencia de nucleótidos se selecciona 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, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380 y 384, o una secuencia sustancialmente idéntica a éstas. En una realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo comprende una HCVR codificada por una molécula de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:338, 194 y 242, y una LCVR codificada por una molécula de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:346, 202 y 250, respectivamente.

En un tercer aspecto, la invención incluye un anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno, que comprende una CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:9, 33, 57, 81, 104, 129, 153, 177, 201, 225, 249, 273, 297, 321, 345, 369, 393, 401 y 409; y una CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:17, 41, 65, 89, 113, 137, 161, 185, 209, 233, 257, 281, 305, 329, 353 y 377. En una realización preferida, el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia HCDR3 y LCDR3 seleccionada de las parejas de secuencias HCDR3/LCDR3 SEQ ID NO:345/353, 201/209 y 249/257.

En una realización más específica, el anticuerpo o su fragmento comprende además una secuencia de un dominio CDR1 de cadena pesada (HCDR1) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 397 y 405; una secuencia de un dominio CDR2 de cadena pesada (HCDR2) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 399 y 407; una secuencia de un dominio CDR1 de cadena ligera (LCDR1) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349 y 373; y una secuencia de un dominio CDR2 de cadena ligera (LCDR2) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279, 303, 327, 351 y 375. En una realización preferida, el anticuerpo o su fragmento comprende secuencias de CDR de cadena ligera y pesada seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO:341, 343, 345, 349, 351 y 353; 197, 199, 201, 205, 207 y 209; y 245, 247, 249, 253, 255 y 257, respectivamente.

En un cuarto aspecto, la invención incluye moléculas de ácidos nucleicos aisladas que codifican un anticuerpo o fragmentos de unión al antígeno de la invención, en las que las moléculas de ácidos nucleicos que codifican un dominio HCDR3 y un dominio LCDR3 se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO:9 y 16; 33 y 41; 57 y 65; 81 y 89; 104 y 113; 129 y 137; 153 y 161; 177 y 185; 201 y 209; 225 y 233; 249 y 257; 273 y 281; 297 y 305; 321 y 329; 345 y 353; y 369 y 377, respectivamente.

En un quinto aspecto, la invención incluyen un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno, que comprende un dominio HCDR3 y un dominio LCDR3, en el que el dominio HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19}$ (SEQ ID NO:412), en la que $X^1 = A, V$ o T ; $X^2 = K$; $X^3 = D$; $X^4 = P, F$ o G ; $X^5 = S$ o H ; $X^6 = Y$; $X^7 = G$; $X^8 = S$ o H ; $X^9 = G$ o F ; $X^{10} = S$ o Y ; $X^{11} = Y, N$ o S ; $X^{12} = Y, G$ o H ; $X^{13} = G, L$ o S ; $X^{14} = Y, M$ o D ; $X^{15} = Y, D$ o V ; $X^{16} = G, V$ o está ausente; $X^{17} = M$ o está ausente; $X^{18} = D$ o está ausente; $X^{19} = V$ o está ausente; y el dominio 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:415), en la que $X^1 = Q$; $X^2 = Q$; $X^3 = R$ o S ; $X^4 = N, Y$ o F ; $X^5 = N, D$ o Y ; $X^6 = W$; $X^7 = P$; $X^8 = L$; $X^9 = T$.

En una realización más específica, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende además dominios CDR1 y CDR2 de cadena pesada y ligera, en el que el dominio 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:410), en la que $X^1 = G$; $X^2 = F$ o I ; $X^3 = T$; $X^4 = F$; $X^5 = H, R$ o Y ; $X^6 = D$; $X^7 = Y$; $X^8 = T$ o A ; el dominio 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:411), en la que $X^1 = I$; $X^2 = S$; $X^3 = W$; $X^4 = N$; $X^5 = S$; $X^6 = G$ o D ; $X^7 = S, Y$ o T ; $X^8 = I$ o L ; el dominio LCDR1 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6$ (SEQ ID NO:413), en la que $X^1 = Q$; $X^2 = S$; $X^3 = V$ o I ; $X^4 = S$; $X^5 = S$ o R ; $X^6 = Y$ o N ; y el dominio LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3$ (SEQ ID NO:414), en la que $X^1 = E, G$ o V ; $X^2 = A$; $X^3 = S$.

En un sexto aspecto, la invención proporciona vectores de expresión recombinantes que portan las moléculas de ácidos nucleicos de la invención, y células hospedantes en las que se han introducido dichos vectores, así como métodos para fabricar los anticuerpos o sus fragmentos de la invención obtenidos cultivando las células hospedantes de la invención. La célula hospedante puede ser una célula procariota o eucariota, preferiblemente la célula hospedante es una célula de *E. coli* o una célula de mamífero, como una célula CHO. En una realización preferida, un anticuerpo puede producirse con cantidades variables de fucosilación. Por ejemplo, una línea celular CHO puede seleccionarse para producir un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo con un intervalo de fucosilación desde un mínimo de aproximadamente 5% a un máximo de aproximadamente 95%.

En un séptimo aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD20 humano o su fragmento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un octavo aspecto, la invención incluye un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo totalmente humano capaz de unirse al CD20 humano con una EC_{50} menor que aproximadamente 10 nM, medida mediante experimentos de unión celular (descritos a continuación). En una realización preferida, el anticuerpo de la invención muestra una EC_{50} de aproximadamente 10^{-8} a aproximadamente 10^{-12} M o mayor, por ejemplo al menos 10^{-8} M, al menos 10^{-9} M, al menos 10^{-10} M, al menos 10^{-11} M, o al menos 10^{-12} M, cuando se mide mediante la unión al antígeno presentado sobre la superficie celular.

La invención incluye anticuerpos anti-CD20 que tienen un patrón de glicosilación modificado. En algunas aplicaciones, puede resultar útil una modificación para eliminar los sitios de glicosilación no deseados, o un anticuerpo que carezca del resto fucosa, presente en la cadena de oligosacárido, por ejemplo para incrementar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (véase Shield et al. (2002), *JBC*, 277:26733). En otras aplicaciones, se pueden efectuar modificaciones de una galactosilación para modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En un noveno aspecto, la invención incluye un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo según se describió anteriormente, para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o un trastorno mediado por CD20 en un ser humano. En una realización preferida, la enfermedad o el trastorno tratado es el linfoma no hodgkiniano, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Crohn, la leucemia linfocítica crónica, y las enfermedades inflamatorias. En una realización relacionada, la invención incluye un método para atenuar o inhibir una enfermedad o un trastorno mediado por CD20 en un ser humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo como se describió anteriormente. Además, la invención incluye el uso de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención, para la fabricación de un medicamento para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o un trastorno mediado por CD20 en un ser humano.

Otros objetos y ventajas resultarán evidentes de la revisión de la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Fig. 1. Curva de supervivencia sin síntomas. Los resultados se muestran para un control de Fc humano, anticuerpos I y II control, y los anticuerpos: 8G6-5, 9D4-7, 10F2-13, y 7E1-13.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Antes de describir los presentes métodos, se debe entender que esta invención no está limitada a los métodos y las condiciones experimentales particulares descritas, puesto que tales métodos y condiciones pueden variar. Se debe entender, igualmente,

que la terminología utilizada en la presente tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende imponer limitaciones, dado que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

5 Salvo que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el significado habitualmente asignado por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. Aun cuando en la práctica y comprobación de la presente invención se puede utilizar cualquier método y material, similares o equivalentes a los descritos en la presente, se describirán a continuación los métodos y materiales preferidos.

10 Definiciones

El término "CD20" incluye las variantes e isoformas del CD20 humano, que es expresado en la naturaleza por las células. La unión de un anticuerpo de la invención al antígeno CD20 media en la muerte de células que expresan CD20 (por ejemplo, una célula tumoral). La muerte de las células que expresan CD20 puede producirse en una
15 serie de formas, incluyendo la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de las células que expresan CD20, la apoptosis de las células que expresan CD20, la fagocitosis por células efectoras de las células que expresan CD20, o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de células efectoras (ADCC) de las células que expresan CD20.

20 El término "anticuerpo", tal como se emplea en la presente, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulinas compuestas por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de cadena pesada (que se abrevia en la presente como HCVR o VH) y una región constante de cadena pesada. La
25 región constante de cadena pesada está compuesta por tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de cadena ligera (que se abrevia en la presente como LCVR o VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está compuesta por un dominio (CL1). Además, las regiones VH y VL se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas
30 regiones determinantes de la complementariedad (CDR), en las que se intercalan regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino-terminal hasta el extremo carboxi-terminal en el orden siguiente: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

35 La expresión "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo (o sencillamente "porción del anticuerpo" o "fragmento del anticuerpo"), tal como se emplea en la presente, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, hCD20). Se ha demostrado que fragmentos de un anticuerpo de longitud completa pueden realizar la función de unión al antígeno de
40 un anticuerpo. Los ejemplos de fragmentos de unión incluidos dentro de la expresión

"porción de unión al antígeno" de un anticuerpo 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)' enlazados 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 dominio VL y VH de un único 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 región determinante de la complementariedad (CDR) aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, se les puede juntar, utilizando métodos recombinantes, por medio de un conector sintético que les permite ser producidos como una única cadena contigua en la que las regiones VL y VH se aparean para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv monocatenarias (scFv); véase, por ejemplo, Bird et al. (1988), *Science*, 242:423-426; y Huston et al. (1988), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:5879-5883). Estos anticuerpos monocatenarios también deberán ser incluidos dentro de la expresión "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo. Otras formas de anticuerpos monocatenarios, como diacuerpos, también se incluyen (véase, por ejemplo, Holliger et al. (1993), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448).

Una "CDR" o región determinante de la complementariedad es una región de hipervariabilidad intercalada en regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco" (FR). En diversas realizaciones del anticuerpo anti-hCD20 o del fragmento de la invención, las FR pueden ser idénticas a la secuencias de la línea germinal humana o pueden estar modificadas natural o artificialmente.

La expresión "resonancia de plasmón de superficie", tal como se emplea en la presente, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis en tiempo real de interacciones, por medio de la detección de alteraciones de las concentraciones de proteínas dentro de una matriz biodetectora, usando, por ejemplo, el sistema BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB).

El término "epitopo" se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo denominada paratopo. Un único antígeno puede tener más de un epitopo. Los epitopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epitopo conformacional es producido por aminoácidos espacialmente juxtapuestos procedentes de diferentes segmentos de una (o más) cadena o cadenas polipeptídicas lineales. Un epitopo lineal es un epitopo producido por restos aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En ciertas circunstancias, un epitopo puede incluir otros restos, como sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo sobre el antígeno.

La expresión "coincidencia sustancial" o "sustancialmente idénticos," cuando hacen referencia a un ácido nucleico o su fragmento, indica que cuando está óptimamente alineado, con las inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas, con otro ácido nucleico (o su hebra complementaria), existe una coincidencia de la secuencia de

nucleótidos en al menos aproximadamente 95%, y más preferiblemente en al menos aproximadamente 96%, 97%, 98% o 99% de las bases nucleotídicas, medida mediante cualquier algoritmo bien conocido de coincidencia de secuencia, como FASTA, BLAST o GAP, como se analiza a continuación.

5 Aplicada a polipéptidos, la expresión "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que dos secuencias peptídicas, cuando están óptimamente alineadas, como mediante los programas GAP o BESTFIT que emplean pesos de huecos por defecto, comparten al menos 95% de coincidencia de secuencia, aún más preferiblemente al menos 98% o 99% de coincidencia de secuencia. Preferiblemente, las posiciones de
10 los restos que no son idénticas difieren por sustituciones conservadoras de aminoácidos. Una "sustitución conservadora de aminoácidos" es aquella en la que un resto aminoácido es sustituido por otro resto aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservadora de aminoácidos no cambiará de forma sustancial las
15 propiedades funcionales de una proteína. En los casos en que dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservadoras, el porcentaje o grado de similitud se puede ajustar de forma ascendente para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución. Los medios para realizar este ajuste son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Pearson (1994), *Methods Mol. Biol.*, 24: 307-
20 331. Los ejemplos de grupos de aminoácidos que poseen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales alifático-hidroxilo: 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
25 e histidina; 6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato; y 7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina. Los grupos de sustitución conservadora de aminoácidos preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato, y asparagina-glutamina. De manera alternativa, una sustitución conservadora es cualquier modificación que tiene un valor positivo en la matriz
30 de probabilidad log PAM250 que se describe en Gonnet et al. (1992), *Science*, 256: 1443-1445. Una sustitución "moderadamente conservadora" es cualquier cambio con un valor no negativo en la matriz de probabilidad log PAM250.

La similitud de secuencia para polipéptidos se mide, de forma típica, utilizando programas informáticos de análisis de secuencia. El programa informático de análisis de
35 proteínas compara secuencias similares usando mediciones de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluidas las sustituciones conservadoras de aminoácidos. Por ejemplo, el programa informático GCG contiene programas tales como GAP y BESTFIT, que se pueden utilizar con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la coincidencia de secuencia entre
40 polipéptidos estrechamente relacionados, como polipéptidos homólogos de diferentes

especies de organismos, o entre una proteína de tipo salvaje y su muteína. Véase, por ejemplo, GCG versión 6.1. Las secuencias polipeptídicas también pueden compararse utilizando FASTA con los parámetros por defecto o recomendados; un programa en GCG versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos y el porcentaje de coincidencia de secuencia de las regiones de mejor solapamiento entre las secuencias problema y de investigación (Pearson (2000), *supra*). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un número elevado de secuencias de diferentes organismos, es el programa informático BLAST, en especial BLASTP o TBLASTN, usando parámetros por defecto. Véanse, por ejemplo, Altschul et al. (1990), *J. Mol. Biol.*, 215: 403-410; y Altschul et al. (1997), *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402.

La expresión "cantidad eficaz" es una concentración o una cantidad de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que produce un objetivo particular mencionado. Una "cantidad eficaz" de un anticuerpo anti-CD20 o un fragmento de unión al antígeno de este anticuerpo puede determinarse de forma empírica. Además, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una concentración o una cantidad de un anticuerpo anti-CD20 o su fragmento de unión al antígeno que es eficaz para lograr un efecto terapéutico mencionado. Esta cantidad también puede determinarse de forma empírica.

20 Preparación de anticuerpos humanos

Los métodos para generar anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo, VelocImmune™ (Regeneron Pharmaceuticals), la tecnología XenoMouse™ (Green et al. (1994), *Nature Genetics*, 7:13-21; Abgenix), la estrategia de "minilocus", y la presentación de fagos (y véanse, por ejemplo, los documentos US 5.545.807, US 6.787.637). La tecnología VelocImmune™ (documento US 6.596.541) incluye un método para generar un anticuerpo totalmente humano de alta especificidad contra un antígeno seleccionado. Esta tecnología implica la generación de un ratón transgénico cuyo genoma comprende regiones variables de las cadenas pesada y ligera humanas, unidas de forma operativa con loci endógenos de regiones constantes del ratón, de modo que el ratón produce un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a la estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y se une de forma operativa con el ADN que codifica las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera humanas. A continuación, el ADN se expresa en una célula capaz de expresar el anticuerpo humano completo. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles para bloquear una interacción de ligando-receptor o para inhibir la interacción del componente receptor, más que para matar células a través de la fijación del complemento (CDC) y la participación en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La región constante de un anticuerpo es importante para la capacidad de un anticuerpo para fijar el

complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de células. Por tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en si es deseable que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de 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 mantienen unidos por un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no están enlazados a través de enlaces disulfuro intercatenarios, y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa, que está compuesta por una cadena ligera y una cadena pesada unidas covalentemente (semianticuerpo). Estas formas han resultado extremadamente difíciles de separar, incluso tras su purificación por afinidad. La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos intactos de IgG se debe, pero no se limita a diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una única sustitución de aminoácido en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir de forma significativa la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993), Molecular Immunology, 30:105) hasta niveles que se observan de forma típica utilizando una bisagra de IgG1 humana. La presente invención 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 de anticuerpo deseada.

Los anticuerpos de la invención se preparan preferiblemente mediante el uso de la tecnología VelocImmune™. Un ratón transgénico, en el que las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de la inmunoglobulina endógena están reemplazadas por las correspondientes regiones variables humanas, se estimula con el antígeno de interés, y se recuperan células linfáticas (como células B) de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales, y se rastrean y se seleccionan dichas líneas celulares de hibridoma para identificar las líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos contra el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera se puede aislar y unir con regiones constantes isotípicas de la cadena pesada y de la cadena ligera deseables. Una proteína de anticuerpo de este tipo se puede producir en una célula, como una célula CHO. Como alternativa, puede aislarse ADN que codifica anticuerpos quiméricos específicos de antígenos o los dominios variables de las cadenas ligera y pesada directamente a partir de linfocitos específicos de antígenos.

En general, los anticuerpos de la presente invención poseen afinidades muy altas, de forma típica poseen una K_D o EC_{50} de aproximadamente 10^{-8} a aproximadamente 10^{-12} M o mayor, por ejemplo al menos 10^{-8} M, al menos 10^{-9} M, al menos 10^{-10} M, al menos 10^{-11} M, o al menos 10^{-12} M, medida mediante la unión al antígeno presentado sobre la superficie celular.

En primer lugar, se aíslan los anticuerpos quiméricos de alta afinidad con una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe a continuación, los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan para características deseables, incluyendo afinidad, selectividad, epitopo, etc. Las regiones constantes de ratón se reemplazan por una región constante humana deseada para generar el anticuerpo totalmente humano de la invención, por ejemplo IgG1 o IgG4 de tipo salvaje o modificada (por ejemplo, SEQ ID NO:416, 417, 418). Mientras que la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, la alta afinidad de unión al antígeno y las características de especificidad por la diana residen en la región variable.

10 **Cartografiado de epítomos y tecnologías relacionadas**

Para seleccionar anticuerpos que se unen a un epitopo concreto, puede realizarse un ensayo de bloqueo cruzado convencional, como el descrito en "Antibodies: A Laboratory Manual", 1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow y Lane, eds. Otros métodos incluyen barrido de mutantes de alanina, análisis de transferencias de péptidos (Reineke (2004), Methods Mol. Biol., 248:443-463), o análisis de la ruptura de péptidos, como se describe en los ejemplos que aparecen a continuación. Además, pueden emplearse métodos como la excisión de epitopo, la extracción de epitopo, y la modificación química de antígenos (Tomer (2000), Protein Science, 9:487-496).

Para determinar las características de unión de los anticuerpos se contruyeron proteínas CD20 mutantes que contienen sustituciones de aminoácidos seleccionadas. Las proteínas CD20 mutantes contienen sustituciones de ciertos aminoácidos que aparecen en la proteína humana por los correspondientes aminoácidos que aparecen en la proteína de ratón. Esta estrategia ayuda a asegurar que las proteínas CD20 mutantes mantengan su estructura terciaria y, supuestamente, cualquier epitopo conformacional. La unión de los anticuerpos de ensayo a estas proteínas CD20 mutantes se comparó con la unión a anticuerpos CD20 control (conocidos), medido mediante FACS. Ninguno de los anticuerpos de la invención muestra un perfil de unión que fuera idéntico (con respecto a cada uno de los mutante) a cualquiera de los anticuerpos control.

Inmunconjugados

La invención incluye un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humano conjugado con un resto terapéutico ("inmunconjugado"), como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo. Los agentes de citotoxinas incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Los ejemplos de agentes de citotoxinas y de agentes quimioterapéuticos adecuados para formar inmunconjugados son conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, el documento WO 05/103081.

Biespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítomos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión al antígeno específicos para más de un polipéptido diana. Véase, por ejemplo, Tutt et al.

- (1991), *J. Immunol.*, 147:60-69. Los anticuerpos anti-CD20 humanos pueden estar unidos o coexpresarse con otra molécula funcional, por ejemplo otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o su fragmento puede estar funcionalmente unido (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra forma) a otra o más entidades moleculares, como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión. Un anticuerpo multiespecífico de la invención puede unirse específicamente a una célula que exprese CD20 y a una célula efectora humana que exprese un polipéptido, como un receptor Fc humano, y/o componentes del complejo del receptor de células T.
- 10 En una realización, el anticuerpo multiespecífico de la invención comprende una porción de unión a CD20 y una citoquina.

Usos terapéuticos

- Los anticuerpos humanos, los fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos, los inmunoonjugados y las moléculas biespecíficas de la invención son útiles en métodos terapéuticos para tratar enfermedades humanas que son inhibidas o mejoradas mediante la inhibición del crecimiento de células que expresan CD20 y/o la muerte de células que expresan CD20. El mecanismo de acción mediante el cual se logran los métodos terapéuticos de la invención incluye la muerte de la célula que expresa CD20 en presencia de células efectoras, por ejemplo, mediante CDC, apoptosis, ADCC, fagocitosis, o mediante una combinación de dos o más de estos mecanismos. El mecanismo para lograr el efecto terapéutico de las moléculas de la invención puede dar como resultado la muerte o la inhibición directa de células que expresan CD20 o, de manera indirecta, mediante la inhibición de células que no expresan CD20 para que expresen, por ejemplo, un antígeno de la superficie celular estructuralmente relacionado (es decir, sin reactividad cruzada con antígenos de la superficie celular relacionados pero funcionalmente diferenciados). Las células que expresan CD20 que pueden ser inhibidas o matadas utilizando los anticuerpos humanos de la invención incluyen, por ejemplo, células B tumorigénicas.
- 15
- 20
- 25

- Los ejemplos de enfermedades y trastornos que pueden tratarse o mejorarse con los anticuerpos anti-CD20 y sus fragmentos incluyen, pero no se limitan a enfermedades tumorigénicas, como linfoma de células B (NHL, linfoma/leucemia linfoblástica de precursores de células B, neoplasmas de células B maduras, linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmácítico, linfoma de células del manto, linfoma folicular, linfoma del centro del folículo cutáneo, linfoma de células B de la zona marginal, leucemia de células vellosas, linfoma de células B grande difuso, linfoma de Burkitt, plasmacitoma, mieloma de células plasmáticas, trastorno linfoproliferativo tras un trasplante, macroglobulinemia de Waldenström, y linfoma de células grandes anaplásico); enfermedades inmunológicas, como enfermedades autoinmunológicas (psoriasis, artritis psoriática, dermatitis, escleroderma sistémico y esclerosis, enfermedad del intestino inflamatoria, enfermedad
- 30
- 35
- 40

de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de insuficiencia respiratoria, meningitis, encefalitis, uveítis, glomerulonefritis, eccema, asma, aterosclerosis, deficiencia en la adhesión de leucocitos, esclerosis múltiple, síndrome de Raynaud, síndrome de Sjogren, diabetes de aparición durante la juventud, enfermedad de Reiter, enfermedad de Behcet, nefritis del

5 complejo inmunológico, nefropatía de IgA, polineuropatías de IgM); trombocitopenias de mediación inmunológica, púrpura trombocitopénica idiopática aguda y púrpura trombocitopénica idiopática crónica, anemia hemolítica, miastenia grave, nefritis del lupus, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatitis atópica, pénfigo, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, granulomatosis de Wegener, síndrome de Omenn,

10 insuficiencia renal crónica, mononucleosis infecciosa aguda, VIH, y enfermedades asociadas a herpesvirus; síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave y coreorretinitis; enfermedades y trastornos provocados por la infección de células B por virus, como el virus de Epstein-Barr.

En una realización específica, el sujeto al cual se le administra el anticuerpo

15 también se trata con un agente quimioterapéutico, radiación, o un agente que module (potencie o inhiba) la expresión o la actividad de un receptor Fc, como una citoquina. De forma típica, las citoquinas que se administran durante el tratamiento incluyen el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), el gamma-interferón, (IFN- γ), y el factor de necrosis

20 tumoral (TNF). Los agentes terapéuticos típicos incluyen, entre otros, agentes antineoplásicos como doxorrubicina, cisplatino, bleomicina, carmustina, clorambucilo, y ciclofosfamida.

Administración y formulaciones terapéuticas

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los

25 anticuerpos anti-CD20 humanos o sus fragmentos de unión al antígeno de la presente invención. Las composiciones terapéuticas según la invención se administrarán con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que se incorporan en las formulaciones para proporcionar una mejor transferencia, administración, tolerancia y similares. En general, los vehículos, excipientes u otros agentes pueden incluir, por ejemplo, aceites

30 (por ejemplo, colza, semilla de algodón, cacahuete, cártamo, sésamo, soja), ácidos grasos y sus sales y ésteres (por ejemplo, ácido oleico, ácido esteárico, ácido palmítico), alcoholes (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico), polialcoholes (por ejemplo, glicerol, propilenglicoles y polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 3350), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 80), gelatina, albúmina (por ejemplo, albúmina de suero

35 humana), sales (por ejemplo, cloruro de sodio), ácido succínico y sus sales (por ejemplo, succinato de sodio), aminoácidos y sus sales (por ejemplo, alanina, histidina, glicina, arginina, lisina), ácido acético o su sal o éster (por ejemplo, acetato de sodio, acetato de amonio), ácido cítrico y sus sales (por ejemplo, citrato de sodio), ácido benzoico y sus sales, ácido fosfórico y sus sales (por ejemplo, fosfato de sodio monobásico, fosfato de

40 sodio dibásico), ácido láctico y sus sales, ácido poliláctico, ácido glutámico y sus sales

(por ejemplo, glutamato de sodio), calcio y sus sales (por ejemplo, cloruro de calcio, acetato de calcio), fenol, azúcares (por ejemplo, glucosa, sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa), eritritol, arabitol, isomalta, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, xilitol, tensioactivos no iónicos (por ejemplo, TWEEN® 20, TWEEN® 80), tensioactivos iónicos (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio), clorobutanol, DMSO, hidróxido de sodio, glicerina, m-cresol, imidazol, protamina, cinc y sus sales (por ejemplo, sulfato de cinc), timerosal, metilparabeno, propilparabeno, carboximetilcelulosa, clorobutanol, y heparina. Otros agentes no terapéuticos se describen en el documento US 7.001.892, en particular en la tabla A. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, Pa). Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, gelatinas, ceras, aceites, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, carboceras en emulsión (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carboceras. Cualquiera de las mezclas anteriores puede ser apropiada en tratamientos y terapias según la presente invención, con la condición de que el ingrediente activo en la formulación no sea inactivado por la formulación, y de que la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la vía de administración. Véase, también, Powell et al., PDA (1998), J. Pharm. Sci. Technol., 52:238-311, y las citas bibliográficas incluidas como información adicional relacionada con excipientes y vehículos muy conocidos por los químicos farmacéuticos.

La dosis de las composiciones terapéuticas puede variar dependiendo de la edad y el tamaño del sujeto que recibe la administración, la enfermedad diana, las condiciones, la vía de administración y similares. Cuando el anticuerpo de la presente invención se emplea para tratar diversos trastornos y enfermedades asociados con la actividad CD20, incluyendo el linfoma no hodgkiniano, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Crohn, la leucemia linfocítica crónica, las enfermedades inflamatorias y similares, resulta ventajoso administrar el anticuerpo de la presente invención por vía intravenosa, normalmente con una única dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad del trastorno o la enfermedad puede ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento. En otras administraciones parenterales y orales, el anticuerpo puede administrarse en una dosis que corresponde a la dosis mencionada anteriormente.

Se conocen diversos sistemas de transporte y pueden utilizarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar virus

mutantes, endocitosis mediada por receptores (véase, por ejemplo, Wu et al. (1987), *J. Biol. Chem.*, 262:4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a la vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo mediante infusión o inyección en embolada, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, la mucosa oral, la mucosa rectal e intestinal, etc.), y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser preferiblemente sistémica o local.

La composición farmacéutica también puede transportarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990), *Science*, 249:1527-1533). En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede transportarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede utilizarse una bomba (véase Langer, supra; Sefton (1987), *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.*, 14:201). En otra realización, pueden utilizarse materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Ratón, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984). En otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse cerca de la diana de la composición, con lo que se requiere sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138, 1984).

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones de goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse mediante métodos de conocimiento público. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal, descritos anteriormente, en un medio acuoso estéril o un medio oleoso que se emplee habitualmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones se encuentran, por ejemplo, la disolución salina fisiológica, una disolución isotónica que contenga glucosa y otros agentes auxiliares, que puede utilizarse en combinación con un agente solubilizante apropiado, 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) del aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso se emplea, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que puede utilizarse en combinación con un agente solubilizante, como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de esta manera se introduce preferiblemente en una ampolla apropiada.

De forma ventajosa, las composiciones farmacéuticas para el uso oral o parenteral descrito anteriormente se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria adecuada para ajustarse a una dosis de los ingredientes activos. Estas formas de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas,

inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad contenida del anticuerpo mencionado anteriormente es, en general, de aproximadamente 5 a 500 mg por forma de dosificación en una dosis unitaria; especialmente, cuando está en forma de inyección, se prefiere que el anticuerpo mencionado anteriormente esté contenido en aproximadamente 5 a 100 mg, y en aproximadamente 10 a 250 mg para las otras formas de dosificación.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se ofrecen para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo fabricar y utilizar los métodos y las composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se ha intentado asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tomarse en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura es en grados centígrados, y la presión es la presión ambiente o cercana a ésta.

15 **Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra CD20 humano**

La inmunización de los roedores puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane, eds. (1988), *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Nueva York; Malik y Lillehoj, *Antibody techniques*: Academic Press, 1994, San Diego). En una realización, las células que expresan CD20 se administran directamente a ratones que tienen loci de ADN que codifican las regiones variables de la cadena pesada y las regiones variables de la cadena ligera kappa de Ig humanas (VelocImmune™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; documento US 6.596.541), con un adyuvante para estimular la respuesta inmunológica. Este adyuvante puede incluir adyuvante de Freund completo e incompleto, sistema adyuvante MPL+TDM (Sigma), o RIBI (dipéptidos de muramilo) (véase O'Hagan, *Vaccine Adjuvant*, fr Human Press, 2000, Totawa, NJ). Para lograr altos niveles de expresión de CD20 humano sobre la superficie celular se transfectan las líneas celulares murinas MG67 y/o NS/O con un plásmido que codifica el CD20 humano, y las células que expresan altos niveles de CD20 se enriquecen utilizando la tecnología FACS. En una realización, el CD20 se administra de modo indirecto como un plásmido de ADN que contiene un gen CD20, y el CD20 se expresa utilizando el sistema de expresión de proteínas del hospedante para producir la proteína antigénica *in vivo*. En ambas estrategias, para lograr una respuesta inmunológica de anticuerpos óptima los ratones reciben inyecciones de refuerzo cada 3-4 semanas. La respuesta inmunológica se controla mediante un inmunoensayo basado en células, como se describe a continuación, en que se inmunoensayan muestras de suero en diluciones en serie en 1 a 3 veces. La valoración del suero se define como la dilución de la muestra de suero que produce una señal del ensayo dos veces mayor que el fondo. Cuando los animales alcanzan su máxima respuesta inmunológica se recolectan las células B que expresan el anticuerpo y se fusionan con células de mieloma de ratón para formar hibridomas.

Ejemplo 2. Selección del hibridoma específico del antígeno

En la selección primaria, células NS/O (ATCC) se transfectan con el gen CD20 humano y se reúnen las células con alta expresión (células NS/O-hCD20) y se mantienen en cultivo para su uso en la selección en un medio condicionado para hibridoma, en general de aproximadamente 11 a 14 días después de la fusión. Las células NS/O-hCD20 en RPMI 1640 con suero de ternera fetal al 10% se cultivaron en placa a una densidad de 50.000 células por pocillo en placas de poli-D-lisina de 96 pocillos. El medio condicionado para hibridoma se diluyó en 5 veces y se dejó que se uniese a las células durante 30 minutos. Las células entonces se fijaron sobre las placas con la adición de un volumen igual de formaldehído al 8% durante 20 min, seguido de cuatro lavados sucesivos con PBST. Las placas se incubaron con BSA al 5% durante 2 hr a temperatura ambiente (TA). Después de lavar, los anticuerpos unidos a la placa se incubaron con anticuerpos policlonales específicos de Fcy anti-IgG de ratón de cabra conjugado con HRP durante 30 min, y las placas se revelaron utilizando un sustrato de 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) (BD Pharmigen) tras los lavados finales. La reacción de HRP se detuvo con un volumen igual de ácido fosfórico 1 M. Las señales de unión del anticuerpo se midieron mediante densidad óptica a 450 nm. Las células NS/O parentales, que no tienen expresión detectable de CD20, se emplearon como control de fondo para excluir a los sobrenadantes del hibridoma con unión a la superficie celular no específica. Se excluyeron los pocillos positivos para células parentales NS/O y células que expresan CD20.

Ejemplo 3. Secuenciación de anticuerpos humanos contra CD20

Antes de la secuenciación, las células de hibridoma específicas de antígeno se subclonaron como células individuales utilizando un citómetro de flujo MOFLO™. La secuenciación de las regiones variables de cadena ligera y pesada se realizó mediante métodos convencionales (véase, por ejemplo, el documento US 2004/0167319A1). Se preparó el ARN total a partir de cada línea celular de hibridoma con un kit RNEASY™ (Qiagen). Se preparó el ADN utilizando el kit de amplificación de ADN SMART RACE™ (Clontech). Se secuenciaron las secuencias de ADN de las HCVR y LCVR, y se obtuvieron las secuencias de aminoácidos predichas para las HCVR y LCVR de los anticuerpos seleccionados (HCVR/LCVR SEQ ID NO): 3B9-10N (3/11); 3B9-10GSP (19/21); 3B9-10FGL (23/25); 9C11-14N (27/35); 9C11-14GSP (43/45); 9C11-14FGL (47/49); 2B7-7N (51/59); 2B7-7GSP (67/69); 2B7-7FGL (71/73); 2C11-4N (75/83); 2C11-4GSP (91/93); 2C11-4FGL (95/97); 3H7-6N (99/107); 3H7-6GSP (115/117); 3H7-6FGL (119/121); 5H2-17N (123/131); 5H2-17GSP (139/141); 5H2-17FGL (143/145); 6B9-4N (147/155); 6B9-4GSP (163/165); 6B9-4FGL (167/169); 6F6-1N (171/179); 6F6-1GSP (187/189); 6F6-1FGL (191/193); 8G6-5N ("8G6-5") (195/203); 8G6-5GSP (211/213); 8G6-5FGL (215/217); 9C3-8N (219/227); 9C3-8GSP (235/237); 9C3-8FGL (239/241); 9D4-7N ("9D4-7") (243/251); 9D4-7GSP (259/261); 9D4-7FGL (263/265); 9E4-20N (267/275); 9E4-20GSP (283/285); 9E4-20FGL (287/289); 9H4-12N (291/299); 9H4-12GSP (307/309);

9H4-12FGL (311/313); 10E3-17N (315/323); 10E3-17GSP (331/333); 10E3-17FGL (335/337); 10F2-13N ("10F2-13") (339/347); 10F2-13GSP (355/357); 10F2-13FGL (359/361); 7E1-13N (363/371); 7E1-13GSP (379/381); 7E1-13FGL (383/385).

Ejemplo 4. Especificidad de unión al antígeno de los anticuerpos anti-CD20

5 Después de que los anticuerpos quiméricos se hubieran convertido en IgG totalmente humanas, se determinaron las propiedades de unión al antígeno específicas con un protocolo ELISA similar al protocolo descrito anteriormente, excepto que se empleó un anticuerpo policlonal específico de Fcy anti-hlgG de cabra conjugado con HRP como anticuerpo de detección, y se utilizó una línea celular Daudi (que expresa CD20
10 endógeno) como fuente del antígeno. Todos los anticuerpos ensayados se unían específicamente a las células Daudi con unos valores de EC₅₀ que varían de aproximadamente 0,4 nM a aproximadamente 20 nM.

 La especificidad de unión al antígeno de los anticuerpos anti-CD20 totalmente humanos se verificó utilizando una citometría de flujo, como se describe a continuación,
15 con células MG87 transfectadas con CD20 humano. Brevemente, las células MG87 parentales y las células MG87 transfectadas con CD20 humano se incubaron durante 30 min a 4°C con cada uno de los 15 anticuerpos humanos y los dos anticuerpos control, seguido de una incubación con anticuerpo anti-IgG humana conjugado con PE. La unión se evaluó mediante citometría de flujo. Las intensidades de fluorescencia se compararon
20 con la unión a la línea celular parental y la muestra control de isotipo correspondiente. Los resultados se resumen en la tabla 1. Todos los anticuerpos se unían a las células MG87 transfectadas con CD20 humano, mientras que no se observó unión a las células MG87 parentales, indicando que los anticuerpos eran específicos de CD20. Control I: mAb anti-CD20 quimérico (murino/humano), rituximab, (RITUXAN®, IDEC
25 Pharmaceuticals Corp.); control II: mAb anti-CD20 humano, 2F2, descrito en el documento WO 2005/103081).

Tabla 1

Anticuerpo	Intensidad de fluorescencia media total	
	Sin transfectar	Transfectadas con CD20 humano
Sin tñir	5,78	5,86
Control I	6,15	2955,71
Control II	6,08	3315,94
7E1-13	6,11	3076,88
2B7-7	6,08	3483,32
10F2-13	6,13	3396,69
9H4-12	6,06	2043,95
10E3-17	6,03	3071,01

9D4-7	6,66	3156,91
9C3-8	6,03	2913,87
3B9-10	6,07	2986,32
9E4-20	6,03	2908,67
3H7-6	6,1	3302,01
6B9-4	6,09	2933,36
6F6-1	6,05	3385,59
8G6-5	6,04	3407,87
2C11-4	6,02	2009,86
9C11-14	6,05	2751,56

Ejemplo 5. Unión del anticuerpo anti-CD20 humano al CD20 humano mutante

Se generaron CD20 humanos mutantes sustituyendo secuencias de aminoácidos del CD20 humanos por los correspondientes aminoácidos de ratón utilizando un kit de mutagénesis de Strategene (tabla 2). Entonces se transfectó un vector plasmídico que comprende un CD20 humano mutante, un promotor de CMV, y un gen de resistencia a la higromicina-IRES-marcador GFP en las células MG87. Para cada CD20 humano mutante se recogió un conjunto de células resistentes a la higromicina que mostraban una alta expresión de GFP y se creó una línea estable para el ensayo de unión de anticuerpos.

10

Tabla 2

Mutante	Mutación(es)		
nº 1	Y77F		
nº 2	N163D		
nº 3	A170S	P172S	
nº 4	N166D		
nº 5	P172S		
nº 6	Y77F	N166D	
nº 7	Y77F	N163D	
nº 8	Y77F	N163D	N166D
nº 9	N163D	N166D	
nº 10	A157V		

Brevemente, aproximadamente 1×10^6 células de cada línea celular transfectada de modo estable que expresa un CD20 humano mutante se recogieron y se incubaron con cada anticuerpo anti-humano, a 10 µg/ml, en hielo durante 1 hr, seguido de una incubación con anti-IgG humana de cabra conjugado con APC (Jackson Immunolabs), a 10 µg/ml, en hielo durante 45 min. Para cada anticuerpo se evaluó la unión a cada CD20 humano mutante mediante citometría de flujo. Se evaluaron los niveles de intensidad

15

fluorescencia media mientras se establecía un límite con una pequeña población de células (aproximadamente 20%) que mostraban un nivel medio de expresión de GFP, para minimizar los efectos debidos a los niveles de expresión del CD20 mutante variables dentro de cada línea celular. Para cada CD20 mutante, el anticuerpo que mostró la mayor intensidad de fluorescencia media se clasificó como 100% de unión. La tabla 3 muestra el porcentaje de unión de cada anticuerpo anti-CD20 a cada CD20 humano mutante.

Tabla 3

Anticuerpo	Porcentaje de unión al CD20 mutante humano (%)									
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 5	nº 6	nº 7	nº 8	nº 9	nº 10
Control II	60	30	70	51	84	1	1	0	4	79
3B9-10	56	6	67	40	72	1	1	0	4	79
9C11-14	89	83	0	87	29	87	96	100	100	83
7E1-13	94	49	95	84	85	1	1	0	4	92
6F6-1	100	74	100	85	100	16	2	0	4	98
8G6-5	86	45	65	70	76	5	1	0	4	96
10F2-13	79	54	55	60	69	1	2	0	4	87
2B7-7	100	40	87	100	88	12	2	0	4	83
10E3-17	61	1	6	1	49	1	1	0	4	87
2C11-4	35	0	11	31	30	1	1	0	3	68
9D4-7	67	2	70	5	66	0	2	0	4	75
6B9-4	74	3	64	3	67	1	2	0	3	75
3H7-6	28	1	43	4	45	0	1	0	3	80
9C3-8	36	0	84	22	76	0	1	0	3	77
9H4-12	19	0	0	0	2	1	2	0	4	52
9E4-20	14	0	57	8	57	1	1	0	3	76
Control I	96	100	0	96	2	100	100	93	97	100

10 **Ejemplo 6. Potencia en la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)**

Los anticuerpos humanos anti-CD20 humano se ensayaron para su capacidad para estimular la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) utilizando las líneas celulares de linfoma humano Daudi y RL como líneas celulares diana. Los anticuerpos se diluyeron en serie (intervalo de concentración final de 50 nM a 0,85 pM más tampón control) en el medio y se añadieron a células diana sembradas en un formato de placa de 96 pocillos. Se añadió suero humano con componentes del complemento (Quidel) a cada pocillo para producir una concentración final del suero del 5%. Las células se incubaron a 37°C durante 2 hr con los anticuerpos de ensayo y el suero humano con los componentes del complemento, y después se ensayaron para la supervivencia celular, detectada mediante ALAMARBLUE™. La fluorescencia se midió utilizando una longitud de onda de excitación de 560 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm (tabla 4).

Tabla 4

Anticuerpo	EC ₅₀ de Daudi (nM)	n	EC ₅₀ de RL (nM)	N
10F2-13	0,17 ± 0,08	3	0,36 ± 0,10	4
8G6-5	0,21 ± 0,08	3	1,06 ± 0,43	4
9D4-7	0,22 ± 0,21	4	0,83 ± 0,60	5
2B7-7	0,24 ± 0,09	4	1,03 ± 0,40	5
Control II	0,28 ± 0,11	5	0,77 ± 0,41	6
6B9-4	0,34 ± 0,25	3	0,97 ± 0,32	4
3H7-6	0,44 ± 0,27	2	3,66 ± 3,85	2
6F6-1	0,56 ± 0,35	3	1,20 ± 0,43	4
10E3-17	0,59 ± 0,24	2	7,80 ± 9,64	3
Control I	0,84 ± 0,60	6	>50	4
9E4-20	1,53 ± 0,87	3	1,70 ± 1,80	4
7E1-13	1,59 ± 0,71	3	5,81 ± 3,77	4
3B9-10	1,86 ± 0,96	3	8,84 ± 6,94	4
9C3-8	2,22 ± 1,62	2	11,13 ± 9,29	2
9C11-14	7,14 ± 6,63	3	12,01 ± 6,61	4
9H4-12	51,10 ± 33,4	2	29,60 ± 23,76	2
2C11-4	>50	2	5,19 ± 3,10	3

5 **Ejemplo 7. Constante de disociación funcional de los anticuerpos anti-CD20 humanos**

Se analizaron las constantes de disociación de los mAb anti-CD20 en un ensayo CDC. Los experimentos se realizaron en 3 grupos separados. Dentro de cada grupo se determinó el porcentaje de lisis celular para 5 anticuerpos cada vez con relación a los controles I y II a las 0, 1 y 6 hr. El anticuerpo se unió a las células incubando 2 µg de cada anticuerpo con 10⁶ células Daudi durante 45 min (TA). Para el momento del tiempo 10 cero, las células se lavaron e inmediatamente se resuspendieron en 100 µl de medio que contenía complemento del suero humano normal al 20%, y después se incubaron durante 45 min a 37°C, CO₂ al 5%. Para los momentos del tiempo de 1 y 6 hr, se lavaron 10⁶ células tras la unión del anticuerpo, se resuspendieron en 12 ml de medio fresco en un 15 tubo Falcon de 15 ml, y se incubaron en un inversor mecánico durante 1 y 6 hr, respectivamente. Las células se lavaron cuando se alcanzaron los momentos del tiempo seleccionados y se incubaron en medio que contenía complemento del suero humano normal al 20%, y se incubaron durante 45 min. Tras la incubación en suero se añadió 7-aminoactinomicina D (7AAD) a cada muestra y se incubó durante 15 min a TA para 20 evaluar la viabilidad de las células. Se determinó el porcentaje de citotoxicidad en cada momento del tiempo estableciendo regiones como dispersión frontal frente a un diagrama de dispersion bidimensional 7AAD que representa células positivas y negativas 7AAD,

estando los residuos excluidos de ambas regiones. El porcentaje de citotoxicidad se representó gráficamente para momento del tiempo como 100 menos el porcentaje de células 7AAD-negativas (tabla 5-7).

5

Tabla 5

Anticuerpo	% de citotoxicidad		
	0 horas	1 horas	6 horas
Control I	98,5	86,9	16
Control II	99,6	99,1	98,5
10F2-13	99,6	99,2	98,5
8G6-5	99,6	99,2	97,7
9D4-7	99,4	99,0	96,0
2B7-7	99,4	99,4	98,3
9C11-14	55,8	22,3	12,9

Tabla 6

Anticuerpo	% de citotoxicidad		
	0 horas	1 horas	6 horas
Control I	91,9	65,3	52,1
Control II	98,3	98,6	97,7
6B9-4	98,1	98,5	97,5
3H7-6	97,5	94,0	67,6
6F6-1	97,1	97,1	76,4
10E3-17	97	96,2	79,2
9E4-20	67,4	31,2	49,9

Tabla 7

Anticuerpo	% de citotoxicidad		
	0 horas	1 horas	6 horas
Control I	98,3	81,1	20,5
Control II	99,1	99,2	98,7
7E1-13	98,1	98,5	89,3
3B9-10	98,4	97,9	82,2
9C3-8	98,7	98,5	76,9
9H4-12	43,2	17,4	23,1
2C11-4	29,1	14	22,4

Ejemplo 8. Constante de disociación bioquímica de los anticuerpos anti-CD20 humanos

Se determinaron las constantes de disociación bioquímicas para anticuerpos anti-CD20 de ensayo seleccionados y se compararon con los anticuerpos control I y II. Dos anticuerpos humanos seleccionados, control I o II (cada uno 2 µg/ml) se incubaron con células Raji que expresan CD20, a 10⁶/ml, durante 2 hr a TA. Las células entonces se lavaron, se eliminó el exceso de anticuerpo, se resuspendió en medio que contenía suero al 1% y se incubaron a 37°C. En el momento 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 min se retiró una parte alícuota de 1 ml de células, se lavó, se tiñó con anticuerpo anti-hFc marcado con PE y se realizó un análisis FACS. Se empleó la intensidad de fluorescencia media (MFI) como indicador de la cantidad de anticuerpo unido a la superficie celular. Se calcularon las constantes de disociación bioquímicas estableciendo el porcentaje de unión en el momento cero como 100%. El experimento se repitió 5 veces más y se determinó la constante de disociación bioquímica para 12 de los anticuerpos de ensayo y se comparó con el control I y II (tablas 8-13).

Tabla 8

Tiempo (min)	% de unión			
	Control I	Control II	9C11-14	10F2-13
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	58,36	69,04	50,86	74,85
30	47,04	72,03	42,22	73,99
45	33,77	74,00	28,77	70,77
60	22,96	61,38	17,49	54,30
90	11,82	54,43	9,66	51,12
120	6,89	51,33	5,11	47,40
180	2,73	52,73	2,06	51,65

Tabla 9

Tiempo (min)	% de unión			
	Control I	Control II	8G6-5	9D4-7
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	67,11	80,54	86,48	81,00
30	51,18	81,20	73,09	82,76
45	41,97	85,86	86,95	80,73
60	31,17	85,44	83,93	74,50
90	15,53	81,30	73,26	62,59
120	13,08	73,68	67,83	45,99
180	2,42	51,57	47,96	22,34

Tabla 10

Tiempo (min)	% de unión			
	Control I	Control II	3H7-6	6F6-1
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	68,02	90,93	69,38	87,04
30	55,97	84,05	56,58	80,86
45	29,49	64,85	33,12	56,45
60	33,24	86,17	36,98	68,75
90	15,42	80,84	19,45	60,57
120	9,40	82,08	12,25	54,56
180	3,40	69,25	3,97	34,60

Tabla 11

Tiempo (min)	% de unión			
	Control I	Control II	2B7-7	6B9-4
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	59,47	82,97	88,14	91,05
30	58,96	69,72	90,53	95,32
45	49,57	78,71	90,30	96,45
60	30,98	64,19	76,95	79,77
90	18,41	67,06	69,17	64,66
120	8,46	58,03	66,95	60,04
180	2,70	51,73	64,01	49,03

5

Tabla 12

Tiempo (min)	% de unión			
	Control I	Control II	7E1-13	10E3-17
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	73,07	81,04	89,23	88,88
30	51,70	86,27	83,34	78,82
45	34,75	87,98	79,89	69,99
60	22,53	76,71	73,89	66,64
90	14,01	87,36	96,29	65,20
120	8,54	93,79	94,46	50,86
180	3,44	84,95	89,58	29,76

Tabla 13

Tiempo (min)	% de unión			
	Control I	Control II	3B9-10	9E4-20

0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	73,84	88,42	77,88	40,59
30	58,06	83,57	76,63	15,90
45	39,64	85,97	70,32	6,76
60	26,86	75,25	62,64	3,31
90	12,89	67,46	55,16	1,60
120	6,83	61,69	47,74	0,97
180	3,27	68,62	48,25	0,81

Ejemplo 9. Ensayo de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC)

Se evaluó la ADCC inducida por anticuerpos anti-CD20 humanos seleccionados utilizando células Daudi (células de una línea celular de linfoma humano que expresa CD20 de forma endógena). Brevemente, primero se mezclaron células Daudi (10.000 células/pocillo en 50 µl) con un volumen igual de anticuerpo anti-CD20 humano diluido en serie, dando como resultado una concentración final de anticuerpo que variaba de 0,169 pM a 10 nM, y se incubó durante 10 min a TA en una placa de 96 pocillos (control = pocillos sin Ab). Por separado, se prepararon células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC, células efectoras) según un procedimiento convencional de enriquecimiento por centrifugación con gradiente de Ficoll-Hypaque. Las PBMC enriquecidas se recogieron, se lavaron y se cultivaron en placa en RPMI 1640 que contenía FBS inactivado con calor al 10%, glutamina 2 mM y beta-mercaptoetanol 50 nM. Las células entonces se estimularon con IL-2 humana 5 ng/ml durante 3 días, se lavaron una vez en medio y después se utilizaron directamente en el ensayo de ADCC. A cada mezcla de anticuerpo y células diana se le agregaron aproximadamente 300.000 PBMC para obtener una proporción final de células efectoras a células diana de aproximadamente 30:1. Después las placas de 96 pocillos se incubaron durante 4 hr y se centrifugaron a 250 x g. Los sobrenadantes se recolectaron y se ensayaron para la actividad lactato deshidrogenasa (LDH) utilizando el sistema de ensayo de la citotoxicidad no radiactivo CYTOTOX 96® (Promega) (tabla 14).

Tabla 14

Anticuerpo	EC ₅₀ (pM)	N
9C11-14	10,22	4
9E4-20	2,37	3
3B9-10	6,77	2
8G6-5	14,83	5
10F2-13	6,68	7
6F6-1	5,15	4

7E1-13	2,14	3
9D4-7	1,53	3
2C11-4	1,45	1
10E3-17	1,20	3
2B7-7	1,99	3
6B9-4	4,27	3
9C3-8	11,02	3
3H7-6	11,11	3
9H4-12	33,82	1

Ejemplo 10. Actividades terapéuticas de los anticuerpos anti-CD20 con un modelo de ratón de xenoimplante de linfoma humano

Se realizaron estudios de la eficacia *in vivo* para anticuerpos anti-CD20 seleccionados utilizando un modelo de ratón de xenoimplante de linfoma de células B no hodgkiniano humano. Se obtuvieron ratones hembra con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) de 6 semanas de edad. Después de una semana de aclimatación se inyectaron 2,5 millones de células Raji recién recolectadas (células de una línea celular de linfoma de células B no hodgkiniano humano) por vía intravenosa a cada ratón. Cada ratón implantado con células Raji entonces se trató con FC humano (hFc), control I, control II, 8G6-5, 9D4-7, 10F2-13, o 7E1-13, cada uno a 10 mg/kg, mediante una inyección intravenosa en el lateral de la cola a los 3, 6 y 9 días después del implante. Los ratones se controlaron durante un periodo de hasta 180 días. Los ratones que mostraron señales de enfermedad, incluyendo parálisis de las patas traseras, caquexia y masas tumorales locales grandes ocasionales se sometieron a eutanasia mediante asfixia con CO₂. Se construyeron las curvas de supervivencia sin síntomas utilizando el método de Kaplan-Meier (fig. 1). Los resultados se expresan como porcentaje de supervivencia como una función del tiempo de supervivencia sin síntomas. Estos resultados demuestran que el Ab 10F2-13 aumentaba los tiempos de supervivencia significativamente en el modelo animal, de aproximadamente 20 días (animales tratados con el control de hFc) a aproximadamente 180 días (un aumento en más de 9 veces la proporción de supervivencia) (50% de los animales tratado sobrevivieron aproximadamente 20 días (control de hFc), aproximadamente 40 días (control I), aproximadamente 85 días (control II), y más de 180 días (10F2-13)). Estos mayores tiempos de supervivencia son al menos 2 veces mayores (con relación al control II), aproximadamente 4,5 veces mayores (con relación al control I), o al menos aproximadamente 9 veces mayores o más con relación a los animales tratados con hFc.

REIVINDICACIONES

1.- Un anticuerpo humano o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al CD20 humano y que es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con una concentración de anticuerpo de aproximadamente 5 nM o menor, y de aumentar el tiempo de supervivencia sin síntomas de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 9 veces más o mayor con relación a animales control tratados en un modelo de ratón de linfoma humano, en el que el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo comprende la región determinante de la complementariedad 3 de la cadena pesada (HCDR3) y la CDR3 de la cadena ligera (LCDR3), en el que la HCDR3 y la LCDR3 se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO:345 y 353; 201 y 209; y 249 y 257.

2.- Un anticuerpo humano o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al CD20 humano y que es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con una concentración de anticuerpo de aproximadamente 5 nM o menor, en el que el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia de la región variable de la cadena pesada (HCVR) y una secuencia de la región variable de la cadena ligera (LCVR), en el que las secuencias de HCVR y LCVR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO:339 y 347; 195 y 203; y 243 y 251.

3.- El anticuerpo humano o el fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1 ó 2, en el que la concentración de anticuerpo requerida para inducir la CDC es 1 nM o menor.

4.- El anticuerpo humano o el fragmento de unión al antígeno según la reivindicación 3, que se caracteriza además por mostrar una EC_{50} de 0,2 nM o menor, medida en células Daudi, o una EC_{50} de 0,4 nM o menor, medida en células RL.

5.- Un anticuerpo humano o su fragmento de unión al antígeno que se une al CD20 humano y es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con una concentración de anticuerpo de aproximadamente 5 nM o menor, medida con células RL o Daudi, que comprende un dominio de la región determinante de la complementariedad 3 (HCDR3) de la cadena pesada y un dominio CDR3 (LCDR3) de la cadena ligera,

en el que el dominio HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19}$ (SEQ ID NO:412), en la que $X^1 = A, V \text{ o } T$; $X^2 = K$; $X^3 = D$; $X^4 = P, F \text{ o } G$; $X^5 = S \text{ o } H$; $X^6 = Y$; $X^7 = G$; $X^8 = S \text{ o } H$; $X^9 = G \text{ o } F$; $X^{10} = S \text{ o } Y$; $X^{11} = Y, N \text{ o } S$; $X^{12} = Y, G \text{ o } H$; $X^{13} = G, L \text{ o } S$; $X^{14} = Y, M \text{ o } D$; $X^{15} = Y, D \text{ o } V$; $X^{16} = G, V \text{ o } \text{está ausente}$; $X^{17} = M \text{ o } \text{está ausente}$; $X^{18} = D \text{ o } \text{está ausente}$; $X^{19} = V \text{ o } \text{está ausente}$; y

el dominio 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:415), en la que $X^1 = Q$; $X^2 = Q$; $X^3 = R \text{ o } S$; $X^4 = N, Y \text{ o } F$; $X^5 = N, D, \text{ o } Y$; $X^6 = W$; $X^7 = P$; $X^8 = L$; $X^9 = T$.

6.- Un anticuerpo humano o un fragmento de unión al antígeno según una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza porque muestra una K_D o EC_{50} de al menos 10^{-11} M, medida mediante la unión al antígeno presentado sobre la superficie celular.

5 7.- Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo humano o el fragmento de anticuerpo según la reivindicación 6.

8.- Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico según la reivindicación 7.

9.- Un método para producir un anticuerpo anti-CD20 humano o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, que comprende las etapas de introducir el vector de expresión según la reivindicación 8 en una célula hospedante aislada, cultivar la célula bajo condiciones que permiten la producción del anticuerpo o del fragmento de anticuerpo, y recuperar el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo producido de esta manera.

10 10.- El método según la reivindicación 9, en el que la célula hospedante es una célula de *E. coli*, una célula CHO, o una célula COS.

11.- Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

12.- Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o un trastorno mediado por CD20 en un ser humano.

13.- Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o el trastorno tratado se selecciona del grupo que consiste en linfoma no hodgkiniano, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, leucemia linfocítica crónica, y enfermedades inflamatorias.

14.- Un método para atenuar o inhibir una enfermedad o un trastorno mediado por CD20 en un ser humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

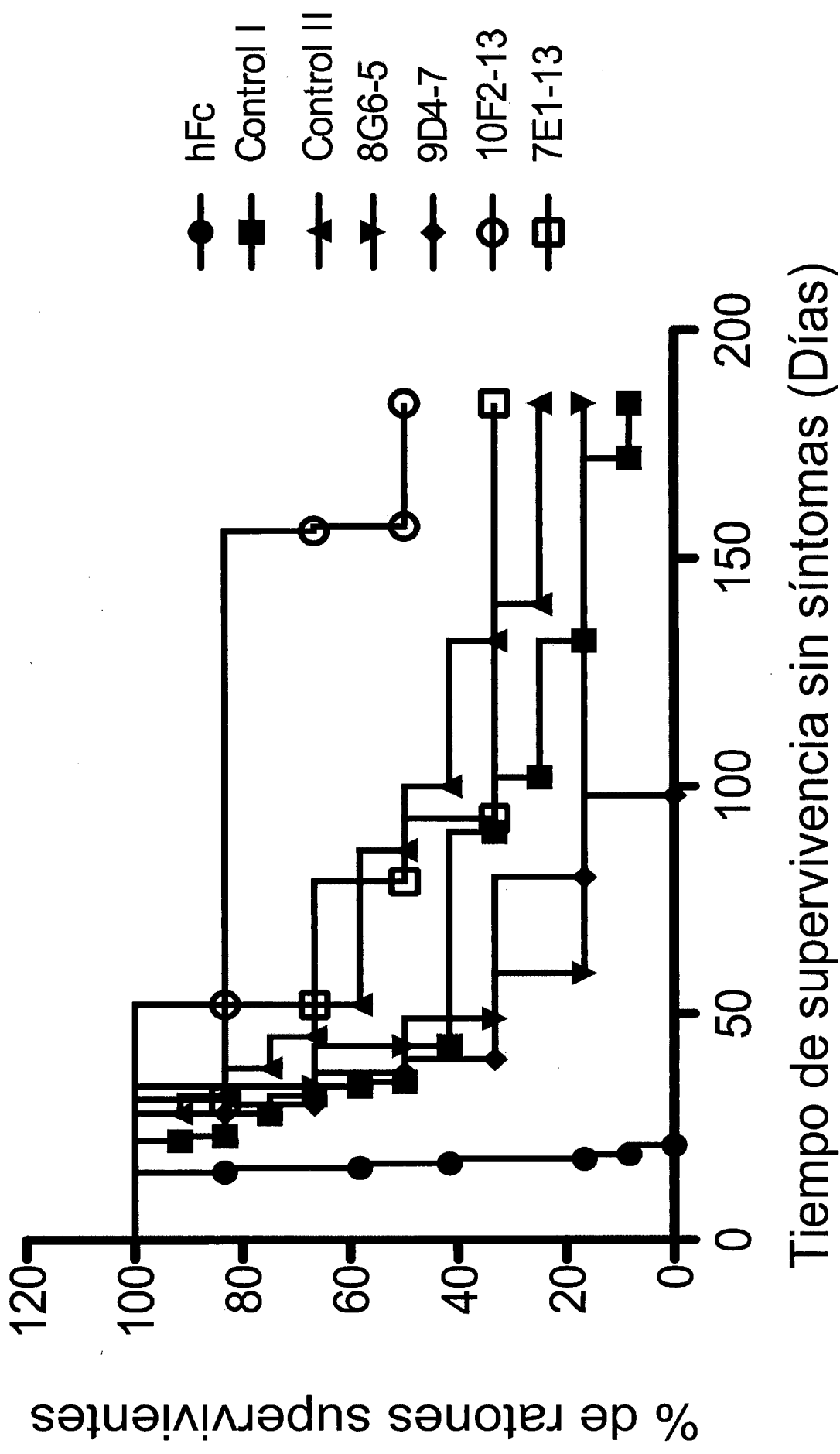
15.- El uso de un anticuerpo o de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un medicamento para ser utilizado para atenuar o inhibir una enfermedad o un trastorno mediado por CD20 en un ser humano.

16.- El uso según la reivindicación 15, en el que la enfermedad o el trastorno tratado es el linfoma no hodgkiniano, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Crohn, la leucemia linfocítica crónica, y las enfermedades inflamatorias.

RESUMEN

Un anticuerpo humano o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al CD20 humano y que es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), y que es capaz de aumentar el tiempo de supervivencia sin síntomas entre aproximadamente 2 veces a aproximadamente 9 veces más o mayor, con relación a animales control tratados en un modelo de ratón del linfoma humano. El anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno es útil es un método terapéutico para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por CD20, como por ejemplo el linfoma no hodgkiniano, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Crohn, la leucemia linfocítica crónica, y las enfermedades inflamatorias.

Figura 1



LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> Anticuerpos humanos contra CD20 humano y método para utilizarlos
- <130> 6022A-WO
- <140> Pendiente de asignar
- <141> 2008-07-31
- <150> 60/962,811
- <151> 2007-07-31
- <150> 61/067,994
- <151> 2008-03-03
- <160> 418
- <170> FastSEQ para versión de Windows 4.0
- <210> 1
- <211> 297
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 1																			
Met	Thr	Thr	Pro	Arg	Asn	Ser	Val	Asn	Gly	Thr	Phe	Pro	Ala	Glu	Pro				
1				5					10					15					
Met	Lys	Gly	Pro	Ile	Ala	Met	Gln	Ser	Gly	Pro	Lys	Pro	Leu	Phe	Arg				
			20					25					30						
Arg	Met	Ser	Ser	Leu	Val	Gly	Pro	Thr	Gln	Ser	Phe	Phe	Met	Arg	Glu				
		35					40					45							
Ser	Lys	Thr	Leu	Gly	Ala	Val	Gln	Ile	Met	Asn	Gly	Leu	Phe	His	Ile				
	50					55					60								
Ala	Leu	Gly	Gly	Leu	Leu	Met	Ile	Pro	Ala	Gly	Ile	Tyr	Ala	Pro	Ile				
65					70					75					80				
Cys	Val	Thr	Val	Trp	Tyr	Pro	Leu	Trp	Gly	Gly	Ile	Met	Tyr	Ile	Ile				
				85					90					95					
Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Ala	Ala	Thr	Glu	Lys	Asn	Ser	Arg	Lys	Cys	Leu				
			100					105					110						
Val	Lys	Gly	Lys	Met	Ile	Met	Asn	Ser	Leu	Ser	Leu	Phe	Ala	Ala	Ile				
		115					120					125							
Ser	Gly	Met	Ile	Leu	Ser	Ile	Met	Asp	Ile	Leu	Asn	Ile	Lys	Ile	Ser				
	130					135					140								
His	Phe	Leu	Lys	Met	Glu	Ser	Leu	Asn	Phe	Ile	Arg	Ala	His	Thr	Pro				
145					150					155					160				
Tyr	Ile	Asn	Ile	Tyr	Asn	Cys	Glu	Pro	Ala	Asn	Pro	Ser	Glu	Lys	Asn				
			165						170					175					
Ser	Pro	Ser	Thr	Gln	Tyr	Cys	Tyr	Ser	Ile	Gln	Ser	Leu	Phe	Leu	Gly				
			180					185					190						
Ile	Leu	Ser	Val	Met	Leu	Ile	Phe	Ala	Phe	Phe	Gln	Glu	Leu	Val	Ile				
		195					200					205							
Ala	Gly	Ile	Val	Glu	Asn	Glu	Trp	Lys	Arg	Thr	Cys	Ser	Arg	Pro	Lys				
	210					215					220								
Ser	Asn	Ile	Val	Leu	Leu	Ser	Ala	Glu	Glu	Lys	Lys	Glu	Gln	Thr	Ile				
225					230					235					240				
Glu	Ile	Lys	Glu	Glu	Val	Val	Gly	Leu	Thr	Glu	Thr	Ser	Ser	Gln	Pro				
				245					250					255					
Lys	Asn	Glu	Glu	Asp	Ile	Glu	Ile	Ile	Pro	Ile	Gln	Glu	Glu	Glu	Glu				
		260					265						270						
Glu	Glu	Thr	Glu	Thr	Asn	Phe	Pro	Glu	Pro	Pro	Gln	Asp	Gln	Glu	Ser				
		275					280					285							
Ser	Pro	Ile	Glu	Asn	Asp	Ser	Ser	Pro											
	290					295													

- <210> 2
- <211> 382
- <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 2

gaagtacagc tgggtggagtc tggggggagge ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacotttaat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagtt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggcgc attcaccato tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgc acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc ag 382

<210> 3

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 3

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	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	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	Val	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	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	His	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Asp	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gln	Tyr
		100					105					110			
Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
	115					120						125			

<210> 4

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 4

ggattcacct ttaatgatta tgcc 24

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 5

Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 6

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 6
attagttgga atagtgatag cata 24

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 7
Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile
1 5

<210> 8
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 8
gcaaaagata atcactatgg ttcggggagt tattactact accaatacgg tatggacgtc 60

<210> 9
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 9
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 10
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 10
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccgactcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaacttca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 11
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	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn		
			20					25					30				
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile		
		35				40					45						
Tyr	Gly	Thr	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	Asn	Trp	Pro	Leu		
			85				90						95				
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys							
		100					105										

<210> 12
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 12
cagagtgtta gcagcaac

18

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 13
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 14
ggtacatcc

9

<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 15
Gly Thr Ser
1

<210> 16
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 16
caacaatata ataactggcc gctcact

27

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 17
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 18
<211> 382
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 18
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacctttaat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagtt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggcog attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgc acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatggtt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc ag 382

<210> 19
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 19
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn 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 Val Ile Ser Trp Asn Ser Asp 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 His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 20
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 20
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120

```
ggccaggctc cccgactcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
```

<210> 21
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 21
 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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Thr 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 Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 22
 <211> 382
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 22
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttaat gattatgccca tgcactgggt cgggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
 gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
 cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacgggtca ccgtctcctc ag 382

<210> 23
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 23
 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 Asn 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp 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 Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

172

115

120

125

<210> 24
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 24
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccacagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 25
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 25
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr 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 Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 26
<211> 367
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 26
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagac tcgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactcctaca tgacttggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggaagtac catatattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatt tccagggaca acgtcaagaa gtcattgtat 240
ctgcagatga acagactgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
ccaggaaact acgtctatta cggtatggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag 367

<210> 27
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Ser Val Lys Pro Gly Gly

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

<210> 28
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 28
 ggattcacct tcagtgactc ctac

24

<210> 29
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 29
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Tyr
 1 5

<210> 30
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 30
 attagtagta gtggaagtac cata

24

<210> 31
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 31
 Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
 1 5

<210> 32
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 32
gcgagagaag aaccaggaaa ctacgtctat tacggatatgg acgtc 45

<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 33
Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 34
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 34
gaaattgtgg tgacacagtc tocagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca ggaccagtca gactactacc agctacttag cctgggtaccg acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccgctgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttactctca ccatcaacag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac 319

<210> 35
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

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

<210> 36
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 36
cagactacta ccagctac 18

<210> 37

<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 37
Gln Thr Thr Thr Ser Tyr
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 38
gatgcatcc 9

<210> 39
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 39
Asp Ala Ser
1

<210> 40
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 40
cagctgcgta ccaactggat cacc 24

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 41
Gln Leu Arg Thr Asn Trp Ile Thr
1 5

<210> 42
<211> 367
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 42
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttcagt gactcctaca tgacttggat ccgccaggct 120

```
ccaggggaagg ggctggagtg gggttcattc attagtagta gtggaagtac catatattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatt tccagggaca acgtcaagaa gtcattgtat 240
ctgcagatga acagactgag agccgaggac acggcogtgt attactgtgc gagagaagaa 300
ccaggaaact acgtctatta cggtatggac gtctgggggc aagggaccac ggtcacogtc 360
tcctcag 367
```

<210> 43
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 43
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Lys Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 44
 <211> 319
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 44
 gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctgca ggaccagtca gactactacc agctacttag cctgggtaccg acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccgctgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
 acacgactgg agattaaac 319

<210> 45
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

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

<210> 46
<211> 367
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 46
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gactcctaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggaagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
ccaggaaact acgtctatta cgggtatggac gtctgggggc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag 367

<210> 47
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 48
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gactactacc agctacttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac 319

<210> 49
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 49
 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 Thr Thr Thr Ser 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 Leu Arg Thr Asn Trp Ile Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 50
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 50
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgcgactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacttttoga gattatacca tgcactgggt ccggcaagggt 120
 ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
 gcggaactctg tgaagggcog attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
 gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
 gtctctcag 370

<210> 51
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 51
 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 Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 52
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 52
 ggattcacct ttcgagatta tacc

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 53
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Thr
1 5

<210> 54
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 54
attagttgga atagtgatta cata 24

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 55
Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 56
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 56
gcaaagctca gtggggacctac cagggactac ttctacggag tggacgtc 48

<210> 57
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 57
Ala Lys Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
1 5 10 15

<210> 58
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 58

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtggttag aactacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcag ac 322

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 59
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ala Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn 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 Arg
100 105

<210> 60
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 60
cagagtgtta gcaactac 18

<210> 61
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 61
Gln Ser Val Ser Asn Tyr
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 62
gatgcatcc 9

<210> 63
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 63
Asp Ala Ser
1

<210> 64
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 64
cagcagcgta gcaactggcc gctcact 27

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 65
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 66
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 66
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctttoga gattatacca tgcactgggt cgggcaaggc 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggc attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggaacttg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg ggcaagggac caccgtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 67
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 67
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 Arg Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 68
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aactacttag cctggtaacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 69
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 69
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ala Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn 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> 70
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 70
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcga gattatacca tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg ggcaaggagc cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 71
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 71
 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 Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 72
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 72
 gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctgca gggccagtc gagtggttagc aactacttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 73
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 73
 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 Asn 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> 74
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 74
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60

```

tctgtgcag cctctggatt cacttttctg gattatgcca tgcactgggt cggcaaggt 120
ccaggaagg gctggagt ggtctcggc attagttaga atactgatta cataggctat 180
gaggactctg tgaagggcgg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaata acagtctgag acctgaagac acggccttct attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg gccaaggac cagggtcacc 360
gtctctcag 370

```

```

<210> 75
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> Sintética

```

```

<400> 75
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 Arg Asp Tyr
20          25          30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100         105         110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115         120

```

```

<210> 76
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> Sintética

```

```

<400> 76
ggattcacct ttogtgatta tgcc 24

```

```

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> Sintética

```

```

<400> 77
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1          5

```

```

<210> 78
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> Sintética

```

```

<400> 78
attagttaga atactgatta cata 24

```

```

<210> 79
<211> 8

```

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 79
Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr Ile
1 5

<210> 80
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 80
gcaaaagacg cccgatatgg acgggacaat tactacggta tggacgtc 48

<210> 81
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 81
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 82
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 82
gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtotttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtatttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catccatgat gcatccaaca gggccactgg cattccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaccag cctagagcct 240
gaagattttg tagtttatta ctgtcagcag cgtagcgcact ggccctatcac cttcgggcaa 300
gggacacgcac tggagattaa ac 322

<210> 83
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 83
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
His 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 Thr Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Ile

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 84
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 84
cagagtgtta gcaggtat 18

<210> 85
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 85
Gln Ser Val Ser Arg Tyr
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 86
gatgcatcc 9

<210> 87
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 87
Asp Ala Ser
1

<210> 88
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 88
cagcagcgta gcgactggcc tatcacc 27

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 89
 Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Ile Thr
 1 5

<210> 90
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 90
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacaac ctgggcaggtc cctgagactc 60
 tcoctgtgcag cctctggatt cacccttctgt gattatgcca tgcactgggt cgggcaagggt 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga atactgatta cataggctat 180
 ggggactctg tgaagggcgc attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag accigaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
 cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggaac cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 91
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 91
 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 Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 92
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 92
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag aggtatcttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catccatgat gcatccaaca gggccactgg cattccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaccag cctagagcct 240
 gaagattttg tagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggccatcac ctccggccaa 300
 gggacacgcac tggagattaa ac 322

<210> 93
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 93
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
His 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 Thr Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 94
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 94
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 95
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 95
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 Arg 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 Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 96
gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttagc aggtatttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtg tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggccatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 97

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	Ile
			85					90						95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 98

<211> 367

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 98

gaagtgcac tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgacag cctctggatt caccttttat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agttctacta cggtttggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgctc 360
tcctcag 367

<210> 99

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 99

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	Tyr	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	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Tyr	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

Ala Lys Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 100
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 100
ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 101
Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
1 5

<210> 102
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 102
attagttgga atagtgggta cata 24

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 103
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Ile
1 5

<210> 104
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 104
gcaaaagata acagctatgg aaagttctac tacgggttgg acgtc 45

<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 105
Ala Lys Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 106
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 106
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaaccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtaacct tcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccaacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcatcttca ccatcagcag cctgcagtot 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacggc tggagattaa ac 322

<210> 107
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 107
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Thr Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 108
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 108
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 109
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 110
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 110
 ggtgcatcc

9

<210> 111
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 111
 Gly Ala Ser
 1

<210> 112
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 112
 cagcagtata ataactggcc gatcacc

27

<210> 113
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 113
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
 1 5

<210> 114
 <211> 367
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 114
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacottttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggc attagttgga atagtggta cataggctat 180
 gccgactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
 agctatggaa agttctacta cggtttggac gtctgggggc aagggaaccac ggtcaccgtc 360
 tcctcag 367

<210> 115
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 115
 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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr 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 Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 116
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 116
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaaccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctgggtacct tcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcattctca ccacagcag cctgcagctc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac ctccggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 117
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 117
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Thr Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 118
 <211> 367
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 118
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacottttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggcog attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agttctacta oggttttgac gtctgggggc aagggaaccac ggtcacogtc 360
tcctcag 367

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

<220>
<223> Sintética

<400> 119
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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr 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 Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 120
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 120
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 121
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 121
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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	Asn	Trp	Pro	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 122
<211> 385
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 122
cagggttcagc tgggtggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcgagg cttctgggta cacctttaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
gcccgatatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcacogtctc ctacag 385

<210> 123
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 123
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 124
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 124
ggttacacct ttaatagtta tgga 24

<210> 125
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 125

Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Gly
1 5

<210> 126
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 126
atcagaactt acaatggtaa caca 24

<210> 127
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 127
Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 128
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 128
gcgagagatg aggcccgat agtagtggct ggtacaactc cttactacta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 129
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 129
Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 130
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 130
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtaacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcaactotca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 131
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 131
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 132
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 132
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 133
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 134
ggtgcatcc 9

<210> 135
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 135
Gly Ala Ser
1

<210> 136
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 136
cagcagtata ataactggcc gatcacc

27

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 137
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 138
<211> 385
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 138
cagggttcagc tgggtgcagtc tgggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tctctgcgagg cttctgggtta cacctttaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac aaggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
gcccgtatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctggggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctacg 385

<210> 139
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 139
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 140

<211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 140
 gaaatagtga tgaogcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttagc agcaacttag cctggtaacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcattccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac ctccggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 141
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 141
 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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 142
 <211> 385
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 142
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
 tcttgcaagg ctctctggtta cacotittaat agttatggaa tcagctgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
 gcccgatatag tagtggtgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctggggggcaa 360
 gggaccacgg tcacgctctc ctacg 385

<210> 143
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 143
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35	40	45
Gly Trp Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr		
100	105	110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125

<210> 144
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 144
gaaatagtga tgaacgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcattccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccattcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 145
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 145
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 146
<211> 379
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 146
gaagagcaac tgggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggttag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aattgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
tcctatgggt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctcag 379

<210> 147
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 147
Glu Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Ile Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 148
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 148
ggattcacct ttcatgatta cacc 24

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 149
Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr Thr
1 5

<210> 150
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 150
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 151

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 152
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 152
gcaaaagatc cctcctatgg ttcgggggtcg tattactact actacggaat ggacgtc 57

<210> 153
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 153
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 154
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 154
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtttag agctatttag tctggtacca acagagacct 120
ggccaggcac ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccaccgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa ac 322

<210> 155
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 155
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 Ser Tyr
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu 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 Ser
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

<210> 156
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 156
cagagtgtta gcagctat 18

<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 157
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 158
gaagcatcc 9

<210> 159
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 159
Glu Ala Ser
1

<210> 160
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 160
cagcagcgta gcaactggcc tctcact 27

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 161
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 162
 <211> 379
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 162
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagggtc 60
 tctctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt cggccaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag aattgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
 tcttatgggt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctcag 379

<210> 163
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 163.
 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 His Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Ile Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 164
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 164
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctatcttag tctggtagca acagagacct 120
 ggccaggcac ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccaccgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagtc 240
 gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtagcaact ggccctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 165
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 165
 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 Ser Tyr			
20	25	30	
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Glu 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 Ser			
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		

<210> 166
 <211> 379
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 166
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
 ggggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
 tcctatgggt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctcag 379

<210> 167
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

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

<210> 168
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 168
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatcttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgaa gcattccaaca gggccactgg catcccagcc 180

```

aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttcaacttca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcccttcac tticggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 169
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 169

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	Ser	Tyr
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Glu	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> 170
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 170

```

gcagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tccgtgtcag cctctggatt cacccttctgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga ataactgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 171
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 171

Ala	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	Arg	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Gly	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Thr	Asp	Tyr	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	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asp	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
			115					120							

<210> 172
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 172
ggattcacct ttctgtgatta tgcc 24

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 173
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 174
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 174
attagttgga atactgatta cata 24

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 175
Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr Ile
1 5

<210> 176
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 176
gcaaaagacg ccgatatgg acgggacaat tactacggta tggacgtc 48

<210> 177
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 177
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val

15

10

5

1

<210> 178
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 178
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggcga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttagt cataacttag cctgggtacca gcagaagcct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatacacca gggccactgg tattccagac 180
aggttcagtg gcactgggtc tgggacagag ttcactctca ccattagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttcggcgga 300
gggaccaagg tagagatcaa ac 322

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 179
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 Gln Ser Val Ser His Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Tyr Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 180
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 180
cagagtgtta gtcataac 18

<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 181
Gln Ser Val Ser His Asn
1 5

<210> 182
<211> 9
<212> ADN

43

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 182

ggtgcatac

9

<210> 183

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 183

Gly Ala Tyr

1

<210> 184

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 184

cagcagtata ataactggcc gctcact

27

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 185

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr

1

5

<210> 186

<211> 370

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 186

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttctgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga ataactgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 187

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 187

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 Arg Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 188
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 188
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgtg gggccagtc gagtggttag cataacttag cctgggtacca gcagaagcct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctatggg gcatacacca gggccaactgg tattccagac 180
 aggttcagtg gcactgggtc tgggacagag ttcaactctca ccattagcag cctgcagtc 240
 gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 189
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 189
 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 Gln Ser Val Ser His Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Tyr Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 190
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 190
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttcgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atactgatta cataggctat 180

```
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
```

```
<210> 191
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

```
<220>
<223> Sintética
```

```
<400> 191
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 Arg 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 Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100         105         110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115         120
```

```
<210> 192
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

```
<220>
<223> Sintética
```

```
<400> 192
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt cataacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatacacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322
```

```
<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

```
<220>
<223> Sintética
```

```
<400> 193
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 Gln Ser Val Ser His Asn
20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Gly Ala Tyr 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 Asn Trp Pro Leu
85          90          95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100         105
```

<210> 194
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 194
 gaagtgcac tggcggagtc tgggggagac ttggtacagt ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggaat cacttticat gattatgcca tgcactgggt ccggcaacct 120
 ccagggaagg gcctcgagtg ggtctcagggt attagttgga atagtgatta cataggttat 180
 gcggactctg tgaagggcgg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag acctgatgac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
 cattatgggt cgggggtccaa ctaaggcatg gaogtctggg gcccaaggac caccgtcacc 360
 gtctccccag 370

<210> 195
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 195
 Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Ser Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe His Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Asp Phe His Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Pro
 115 120

<210> 196
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 196
 ggaatcacct ttcatgatta tgcc 24

<210> 197
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 197
 Gly Ile Thr Phe His Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 198

<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 198
attagttgga atagtgatta cata 24

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 199
Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 200
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 200
gtaaaagatt ttcattatgg ttcggggtcc aactacggca tggacgtc 48

<210> 201
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 201
Val Lys Asp Phe His Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 202
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 202
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctatgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctccctgca gggccagtca gagtgttagc agaaaacttag cctgggtacca gcagaaagtt 120
ggccaggctc ccaggctcct catctctggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactotca ccatcaacag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag totaatgact ggccctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 203
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 203
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Met Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Val Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Gly 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 Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 204
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 204
cagagtgtta gcagaaac 18

<210> 205
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 205
Gln Ser Val Ser Arg Asn
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 206
ggtgcatcc 9

<210> 207
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 207
Gly Ala Ser
1

<210> 208
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

```

<223> Sintética

<400> 208
cagcagtcta atgactggcc tctcacc
27

<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 209
Gln Gln Ser Asn Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 210
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 210
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagt ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttcat gattatgccca tgcactgggt ccggcaacct 120
ccagggaagg gcctcgagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggttat 180
gcggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgatgac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatgggt cgggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg ggcaaggac caccgtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 211
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 211
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe His Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Phe His Tyr Gly Ser Gly Ser Asn Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 212
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 212

```

```

gaaatagtga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agaaacttag cctgggtacca gcagaaagtt 120
ggccaggctc ccaggctcct catctctggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaacag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag totaatgact ggctctcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

<210> 213
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 213

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

<210> 214
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 214

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacccttcat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatgggt cggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg ggcaaggagc cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

```

<210> 215
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 215

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	Ile	Thr	Phe	His	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	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	Tyr	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		
Val	Lys	Asp	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Asn	Tyr	Gly	Met	Asp	Val

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 216
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 216
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agaaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccaacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tctaattgact ggctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 217
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 217
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 Gln Ser Val Ser Arg Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Ser Asn Asp Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 218
<211> 382
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 218
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgccca tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cttaggggat 180
gcggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagctctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtc ttactactac aagtacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtc ccgtctcctc ag 382

<210> 219
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 219
 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 Ser Phe His 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Leu 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 Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Tyr Tyr Tyr Lys Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 220
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 220
 ggattcagct ttcattgatta tgcc 24

<210> 221
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 221
 Gly Phe Ser Phe His Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 222
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 222
 attagttgga atagtgatag ctta 24

<210> 223
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 223
 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Leu
 1 5

<210> 224
 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 224

gcaaaagata atcactatgg ttcggggagt cattactact acaagtacgg tatggacgtc 60

<210> 225

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 225

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Tyr Tyr Tyr Lys Tyr

1

5

10

15

Gly Met Asp Val

20

<210> 226

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 226

gaaatagtga tgacgcagtc ccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctgggtacca acaaaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccctctcac ctccggccaa 300

gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 227

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 227

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 Gln Ser Val Ser Ser Asn

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 228

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 228
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 229
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 229
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 230
ggtgcttcc 9

<210> 231
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 231
Gly Ala Ser
1

<210> 232
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 232
cagcagtata ataactggcc tctcacc 27

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 233
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 234
<211> 382
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 234

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
toctgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgatag cttaggggat 180
gcggaactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca aogccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtc ttaactactac aagtaacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtc ccgtctcctc ag 382
```

<210> 235

<211> 127

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 235

```
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 Ser Phe His 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Leu 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 Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Tyr Tyr Tyr Lys Tyr
100         105         110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115         120         125
```

<210> 236

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 236

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtaacca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322
```

<210> 237

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 237

```
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 238
<211> 382
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 238
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtgtga atagtgatag cttaggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggtt cggggagtc tttactactac aagtacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc ag 382

<210> 239
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 239
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 Ser Phe His 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Leu 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 Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Tyr Tyr Tyr Lys Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 240
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 240
gaaatagtgga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
agggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttattt ctgtcagcag tataataact ggccctctcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 241
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 241

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	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gly	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	Asn	Trp	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 242

<211> 367

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 242

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacottttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagctgga atagtgatac cataggctat 180
gggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatac acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtac aaaagatggc 300
agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgctc 360
tcctcag                                     367

```

<210> 243

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 243

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	Tyr	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	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	Thr	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	
Thr	Lys	Asp	Gly	Ser	Tyr	Gly	His	Phe	Tyr	Ser	Gly	Leu	Asp	Val	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115				120								

<210> 244

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 244
 ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 245
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 245
 Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 246
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 246
 attagctgga atagtgatac cata 24

<210> 247
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 247
 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr Ile
 1 5

<210> 248
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 248
 acaaaagatg gcagctatgg tcactttotac tccggtttgg acgtc 45

<210> 249
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 249
 Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val
 1 5 10 15

<210> 250
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 250
gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agctacttag cctgggtacca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catttatgtt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag ccttgagcct 240
gacgattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tagagatcaa ac 322

<210> 251
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 251
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 Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Val 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
Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Tyr Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 252
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 252
cagagtgtta gcagctac 18

<210> 253
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 253
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 254
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 254
gttgcattcc 9

<210> 255
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 255
 Val Ala Ser
 1

<210> 256
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 256
 cagcagcggtt actactggcc gctcact

27

<210> 257
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 257
 Gln Gln Arg Tyr Tyr Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 258
 <211> 367
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 258
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttttat gattatgccat tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagctgga atagtgatac cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtac aaaagatggc 300
 agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctcag 367

<210> 259
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 259
 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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr 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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		80
	85	90
Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp		95
	100	105
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		110
	115	120

<210> 260
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 260
 gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtaacca acaaaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct cttttatgtt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag ccttgagcct 240
 gacgattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 261
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 261
 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 Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Val 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
 Asp Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Tyr Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 262
 <211> 367
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 262
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcc aagcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcttgagtg ggtctcaggc attagctgga atagtgatac cataggctat 180
 ggggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagatggc 300
 agctatggc acttctactc cggtttggac gtctgggggc aagggaaccac ggtcaccgct 360
 tcctcag 367

<210> 263
 <211> 122

<212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 263
 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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Thr 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
 Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 264
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 264
 gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtcttttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agctacttag cctggtagca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgtt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cggttactact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 265
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 265
 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 Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Val 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 Tyr Tyr Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 266
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 266
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caocttttat gattatgcc a tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cggtatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg gccagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 267
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 267
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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 268
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 268
ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 269
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 269
Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr Ala
1 5

<210> 270
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

```

<400> 270
attagttgga atagtgatta cata                                     24

<210> 271
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 271
Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1               5

<210> 272
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 272
gcaaaagacg cccggtatgg acggaataac tactacggta tggacgtc                                     48

<210> 273
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 273
Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1               5               10               15

<210> 274
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 274
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagag ttactcttca ccatacagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

<210> 275
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 275
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20               25               30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35               40               45

```

Tyr	Gly	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	Asn	Trp	Pro	Leu
			85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 276
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 276
 cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 277
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 277
 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1 5

<210> 278
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 278
 ggtgcatct 9

<210> 279
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 279
 Gly Ala Ser
 1

<210> 280
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 280
 cagcaatata ataactggcc gctcact 27

<210> 281
 <211> 9

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 281
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 282
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 282
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcc tgcactgggt cggcaagct 120
ccagggaagg gcttggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcgactctg tgaagggcog attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cggtatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggagac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 283
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 283
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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 284
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 284
gaaatagtga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctgggtacca gcagaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
agggtcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 285
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 285
 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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 286
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 286
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caocttttat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
 gcggaactctg tgaagggcgg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
 cggtatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggaac cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 287
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 287
 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 Tyr 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 Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr 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 Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asn Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 288
 <211> 322

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 288
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtaacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
agggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagttc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 289
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 Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 290
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 290
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcaactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagttgga atagtggaag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
ggctacggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg gtcaagggaac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 291
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 291
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 Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 292
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 292
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 293
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 293
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 294
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 294
attagttgga atagtggaag tata 24

<210> 295
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 295
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 296
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 296
gcaaaagata tgggctacgg gaactactac cactacggta tggacgtc 48

<210> 297
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 297
Ala Lys Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 298
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 298
gatattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtotttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctatttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctgtgat gcatcccaca gggccactcg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 299
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 299
Asp 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 Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Cys Asp Ala Ser His Arg Ala Thr Arg 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 300
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 300
cagagtgtta gcagctat 18

<210> 301
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 301
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 302
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 302
gatgcatcc 9

<210> 303
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 303
Asp Ala Ser
1

<210> 304
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 304
cagcagcgta gcaactggcc tatcacc 27

<210> 305
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 305
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 306
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 306
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caoctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagggt attagtggga atagtgggaag tataggctat 180
gcggaactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
ggctaaggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggaac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 307
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 307
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 Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 308
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 308
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agctatcttag cctgggtacca acagaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctgtgat gcatcccaca gggccactcg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 309
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 Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Cys Asp Ala Ser His Arg Ala Thr Arg 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 310
<211> 370

<212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 310
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
 tccgtgtcag cctctggatt caccctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcttggagtg ggtctcagggt attagttgga atagtgggaag tataggctat 180
 gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
 ggctacggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 311
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 311
 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 Ile Ser Trp Asn Ser Gly 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 Asp Met Gly Tyr Gly Asn Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 312
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 312
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatcttag cctggtagca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccatcac ctccggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 313
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 313
 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 Ser 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	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 314
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 314
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggctt cacttttctg gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
 ccagggaagg gcttagaatg ggtctcaggc attagtggga atagagggtac tataggctat 180
 gcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgttt 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
 tactatgggt cggggagtc ctaagggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
 gtctctcag 370

<210> 315
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

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

<210> 316
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 316
 ggcttcacct ttctgtgatta tgcc

<210> 317
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 317
Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 318
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 318
attagttgga atagaggtaac tata 24

<210> 319
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 319
Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr Ile
1 5

<210> 320
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 320
gcaaaagatc attactatgg ttcgggggagt ccctacggta tggacgtc 48

<210> 321
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 321
Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 322
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 322
gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctggctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc aagtaattag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaga gggtcactgg catcccaggc 180
aggctcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac cttcggccaa 300

322

```
<210> 323
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Sintética

<400> 323															
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ala	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Lys	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	Lys	Arg	Val	Thr	Gly	Ile	Pro	Gly	Arg	Leu	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	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ser	Asn	Trp	Pro	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

```
<210> 324
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Sintética

<400> 324
cagagtgtta qcaagtac

18

```
<210> 325
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Sintética

```
<400> 325
Gln Ser Val Ser Lys Tyr
  1                      5
```

```
<210> 326
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Sintética

<400> 326
gatgcatcc

9

```
<210> 327
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Sintética

<400> 327

Asp Ala Ser
1

<210> 328
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 328
cagcagagta gcaactggcc gatcacc 27

<210> 329
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 329
Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 330
<211> 370
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 330
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggctt cacccttctgt gattatgccca tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gcttagaatg ggtctcaggc attagtggga atagagggtac tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgttt 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
tactatggtt cgggggagtc ctacgggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 331
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 331
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 Arg Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr 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 Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 332
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 332
 gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aagtaactag cctggtagca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcattccaaga gggtcactgg catcccaggc 180
 aggtcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcaactctca ccattcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cactttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac ctccggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 333
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 333
 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 Lys 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 Lys Arg Val Thr Gly Ile Pro Gly Arg Leu 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 Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 334
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 334
 gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggctt cacttttgtt gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagaggtac tataggctat 180
 ggggactctg tgaaggggccg attcaaccat tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
 tactatgggt ccggggagtc ctaagggtatg gacgtctggg ggcaaggagc cacggtcacc 360
 gtctcctcag 370

<210> 335
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 335
 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 Arg 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 Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr 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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys					
		85		90	95
Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val					
	100		105		110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
	115		120		

<210> 336
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 336
 gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aagtacttag cctggtaacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 337
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 337
 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 Lys 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 Ser Ser Asn Trp Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 338
 <211> 379
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 338
 gaagagcaac tgggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggaag tctaggctat 180
 gggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
 ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagatccc 300
 tcttatgggt cggggtcgta tcaactcctac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcactg tctcctcag

379

<210> 339
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintética

<400> 339
 Glu Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys 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 Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 340
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintética

<400> 340
 ggattcacct ttcatgatta cacc

24

<210> 341
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintética

<400> 341
 Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr Thr
 1 5

<210> 342
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintética

<400> 342
 attagttgga atagtggaag tcta

24

<210> 343
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintética

<400> 343
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu
1 5

<210> 344
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 344
gcaaaagatc cctcttatgg ttccggggctcg tatcactcct actacggaat ggacgtc 57

<210> 345
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 345
Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 346
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 346
gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgct gggccagtc gagtattagc aggtacttag tctggtagca acagaaatgt 120
ggccaggcac ccagactcct catctatgaa gcatctaaga gggccaccgg catcccagtc 180
agggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagtc 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtttcaatt ggccctctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tgagatcaa ac 322

<210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 347
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 Trp Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Cys Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Glu Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 348

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 348

cagagtatta gcaggtac

18

<210> 349

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 349

Gln Ser Ile Ser Arg Tyr

1 5

<210> 350

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 350

gaagcatct

9

<210> 351

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 351

Glu Ala Ser

1

<210> 352

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 352

cagcagcgtt tcaattggcc totcact

27

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 353

Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu Thr

1 5
 <210> 354
 <211> 379
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 354
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagggtc 60
 toctgtgcag cctctggatt cacccttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggag tctaggctat 180
 gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagatccc 300
 tcttatgggt cggggtcgta tcactcctac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctcag 379

<210> 355
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 355
 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 His Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys 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 Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 356
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 356
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgtct gggccagtc gagtattagc aggtacttag tctgggtacca acagaaatgt 120
 ggccaggcac ccagactcct catctatgaa gcatctaaga gggccaccgg catcccagtc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactotca ccatcagcag cctagagtc 240
 gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtttcaatt ggctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 357
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 357
 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 Trp Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Cys Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Glu Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 358
 <211> 379
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 358
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctgggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggaag tctaggctat 180
 gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
 tcttatgggt cggggtcgta tcactcctac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
 acggtcaccg tctcctcag 379

<210> 359
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 359
 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 His Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu 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 Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr His Ser Tyr Tyr Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 360
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 360
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtattagc aggtacttag cctgggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgaa gcacttaaca gggccactgg catcccagcc 180
agggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccacagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtttcaatt ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 361
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 361
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 Ile 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 Glu 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 Phe Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 362
<211> 382
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 362
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tctgttacag cctctggatt cacccttgggt gattttccca tgcactgggt ccggcaagct 120
cccggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag catagtctat 180
gggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatgggt cggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc ag 382

<210> 363
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 363
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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Phe
20 25 30
Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile Val 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 Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 364
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 364
ggattcacct ttggtgattt tccc 24

<210> 365
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 365
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Phe Pro
1 5

<210> 366
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 366
attacttgga atagtggtag cata 24

<210> 367
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 367
Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 368
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 368
gcaaaagata gtcactatgg ttcggggaat ttttactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 369
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 369
Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 370
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 370
gaaatagtga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaagttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccaacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 371
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 371
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 Gln 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 Gly 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 Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 372
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 372
cagagtgtta gcagcaag 18

<210> 373
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 373
Gln Ser Val Ser Ser Lys
1 5

<210> 374
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 374
ggtgcatcc

9

<210> 375
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 375
Gly Ala Ser
1

<210> 376
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 376
cagcagtata ataactggcc gatcacc

27

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 377
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 378
<211> 382
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 378
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tcctgtacag cctctggatt cacotttggg gattttccca tgcactgggt cgggcaagct 120
cccgggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag catagtctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatgggt cggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca cgtctctctc ag 382

<210> 379
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 379
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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Phe
20 25 30
Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile Val 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 Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 380
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 380
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agcaagttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcattccacca gggccactgg tatcccagcc 180
agggtcagtg gcagtggtgc tgggacagaa ttcaactctca ccatcagcag cctgcagttc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 381
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 381
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 Gln 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 Gly 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 Asn Trp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 382
<211> 382
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 382
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctttggt gattttccca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatgggtt cgggggaattt ttactactac tactaaggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca cctctctctc ag 382

<210> 383
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 383
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 Gly Asp Phe
20 25 30
Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly 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 Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 384
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 384
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaagttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccaacca gggccactgg tatcccagcc 180
agggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactcttca ccatcagcag cctgcagttc 240
gaagattttg cagttttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcgggcaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 385
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 385
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 Gln 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 Gly 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	Asn	Trp	Pro	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 386
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 386
cagggttcagc tgttttcagtc tggaactgag gtgaagaaga ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tcctgcaagg ctcttggtta cacccttacc ttctatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcggcgctt acaatgggtga cacaagctat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcacaatg acaacagatt catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgat acggccgtgt attactgtgc gagaagtaca 300
actacaaccc cctttgacta ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

<210> 387
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 387
Gln Val Gln Leu Phe Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr
20 25 30
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Ser Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 388
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 388
ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 389
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 389
Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr Gly

1 5

<210> 390
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 390
atcggcgctt acaatgggtga caca 24

<210> 391
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 391
Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 392
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 392
gcgagaagta caactacaac cccctttgac tac 33

<210> 393
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 393
Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 394
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 394
caggttcagc tgtttcagtc tggaaactgag gtgaagaaga ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta caccctttacc ttctatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcggcgctt acaatgggtga cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcacaatg acaacagatt catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgat acggccgtat attactgtgc gagaagtaca 300
actacaaccc cctttgacta ttgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

<210> 395
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 395
Gln Val Gln Leu Phe Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Thr Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr
20 25 30
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Ser Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 396
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 396
ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 397
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 397
Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr Gly
1 5

<210> 398
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 398
atcggcgctt acaatggtga caca 24

<210> 399
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 399
Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 400
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 400
gcgagaagta caactacaac cccctttgac tat 33

<210> 401
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 401
Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 402
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 402
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaggggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacccttacc atctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg aacagcgctt acaatgggaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg aacacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagaagtaca 300
actgtaaccc cctttgacta ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

<210> 403
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 403
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr
20 25 30
Ser Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Asn Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Asn Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Thr Val Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 404
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 404
 ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 405
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 405
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ile Tyr Ser
 1 5

<210> 406
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 406
 aacagcgctt acaatgggaa caca 24

<210> 407
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 407
 Asn Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
 1 5

<210> 408
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 408
 gcgagaagta caactgtaac cccctttgac tac 33

<210> 409
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 409
 Ala Arg Ser Thr Thr Val Thr Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 410
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

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

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 410

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 411

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

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

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 411

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 412

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(19)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 412

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

15

Xaa Xaa Xaa

<210> 413

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(6)

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 413

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 414
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

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

<400> 414
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

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

<400> 415
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 416
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 416
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						

<210> 417
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 417

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> 418
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 418
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

```

265

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, Sequence Search, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/167319 A1 (TEELING JESSICA [GB] ET AL) 26 August 2004 (2004-08-26) cited in the application figures 38-40,53; examples 6,11	1-16
X	WANG Y ET AL: "Ofatumumab - Human anti-CD20 monoclonal antibody treatment of lymphoma/leukemia treatment of rheumatoid arthritis" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 32, no. 5, May 2007 (2007-05), pages 408-410, XP002507264 ISSN: 0377-8282 the whole document ----- -/--	1-16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 December 2008		Date of mailing of the international search report 22/12/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5516 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Luyten, Kattie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071709

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TEELING J L ET AL: "Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 104, no. 6, 15 September 2004 (2004-09-15), pages 1793-1800, XP002330734 ISSN: 0006-4971 the whole document -----	1-16
X	LEONARD J P ET AL: "New Agents in Development for Non-Hodgkin's Lymphoma" SEMINARS IN HEMATOLOGY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 44, no. suppl. 4, 1 July 2007 (2007-07-01), pages s18-s21, XP009105775 ISSN: 0037-1963 the whole document -----	1-16
X	LEONARD J P: "Targeting CD20 in follicular NHL: novel anti-CD20 therapies, antibody engineering, and the use of radioimmunoconjugates" HEMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 335-339, XP003017383 ISSN: 0891-9763 the whole document -----	1-16
X	WO 2006/130452 A (AMGEN FREMONT INC [US]; ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB];) 7 December 2006 (2006-12-07) figure 19; example 18 -----	1-16
X	UMANA P ET AL: "Novel 3(rd) generation humanized type II CD20 antibody with glycoengineered fc and modified elbow hinge for enhanced ADCC and superior apoptosis induction" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 108, no. 11, PART 1, 9 December 2006 (2006-12-09), page 72A, XP008087672 ISSN: 0006-4971 the whole document ----- -/--	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/071709

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEIN R ET AL: "Mechanisms of anti-lymphoma effects of the humanized anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab, and combination studies with anti-CD20 MAbs" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), pages 298b-299b, XP009029921 ISSN: 0006-4971 the whole document	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/071709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004167319 A1	26-08-2004	NONE	
WO 2006130458 A	07-12-2006	AR 053514 A1	09-05-2007
		AU 2006252733 A1	07-12-2006
		CA 2610234 A1	07-12-2006
		CN 101282993 A	08-10-2008
		EP 1891113 A2	27-02-2008
		KR 20080031001 A	07-04-2008
		UY 29573 A1	29-12-2006

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 60/962,811 31/07/2007 US 61/067,994 03/03/2008 US		(51) Int Cl: C07K 046/028 (71) Solicitante(s) REGENRON PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es) JOEL H. MARTIN Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/02/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 31/07/2008 No. de solicitud PCT/US2008/071709		(87) Publicación internacional Fecha: 05/02/2009 N° publicación: WO 2009/018411 A1	
(54) Título: ANTICUERPOS HUMANOS CONTRA CD20 HUMANO Y MÉTODO PARA UTILIZARLOS			

Reivindicación(es):

- 1.- Un anticuerpo humano o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al CD20 humano y que es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con una concentración de anticuerpo de aproximadamente 5 nM o menor, y de aumentar el tiempo de supervivencia sin síntomas de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 9 veces más o mayor con relación a animales control tratados en un modelo de ratón de linfoma humano, en el que el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo comprende la región determinante de la complementariedad 3 de la cadena pesada (HCDR3) y la CDR3 de la cadena ligera (LCDR3), en el que la HCDR3 y la LCDR3 se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO:345 y 353; 201 y 209; y 249 y 257.
- 2.- Un anticuerpo humano o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al CD20 humano y que es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con una concentración de anticuerpo de aproximadamente 5 nM o menor, en el que el anticuerpo o su fragmento comprende una secuencia de la región variable de la cadena pesada (HCVR) y una secuencia de la región variable de la cadena ligera (LCVR), en el que las secuencias de HCVR y LCVR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO:339 y 347; 195 y 203; y 243 y 251.
- 3.- El anticuerpo humano o el fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1 ó 2, en el que la concentración de anticuerpo requerida para inducir la CDC es 1 nM o menor.
- 4.- El anticuerpo humano o el fragmento de unión al antígeno según la reivindicación 3, que se caracteriza además por mostrar una EC₅₀ de 0,2 nM o menor, medida en células Daudi, o una EC₅₀ de 0,4 nM o menor, medida en células FL.
- 5.- Un anticuerpo humano o su fragmento de unión al antígeno que se une al CD20 humano y es capaz de inducir una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) con una concentración de anticuerpo de aproximadamente 5 nM o menor, medida con células RL o Daudi, que comprende un dominio de la región determinante de la complementariedad 3 (HCDR3) de la cadena pesada y un dominio CDR3 (LCDR3) de la cadena ligera,

- en el que el dominio HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ - X¹⁰ - X¹¹ - X¹² - X¹³ - X¹⁴ - X¹⁵ - X¹⁶ - X¹⁷ - X¹⁸ - X¹⁹ (SEQ ID NO:412), en la que X¹ = A, V o T; X² = I; X³ = D; X⁴ = P, F o G; X⁵ = S o H; X⁶ = Y; X⁷ = G; X⁸ = S o H; X⁹ = G o F; X¹⁰ = S o Y; X¹¹ = Y, N o S; X¹² = Y, G o H; X¹³ = G, L o S; X¹⁴ = Y, M o D; X¹⁵ = Y, D o V; X¹⁶ = G, V o está ausente; X¹⁷ = M o está ausente; X¹⁸ = D o está ausente; X¹⁹ = V o está ausente; y el dominio LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X¹ - X² - X³ - X⁴ - X⁵ - X⁶ - X⁷ - X⁸ - X⁹ (SEQ ID NO:415), en la que X¹ = G; X² = G; X³ = R o S; X⁴ = N, Y o F; X⁵ = N, D, o Y; X⁶ = W; X⁷ = P; X⁸ = L; X⁹ = T.
- 6.- Un anticuerpo humano o un fragmento de unión al antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza porque muestra una F₀ o EC₅₀ de al menos 10⁻¹¹ M, medida mediante la unión al antígeno presentado sobre la superficie celular.
- 7.- Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo humano o el fragmento de anticuerpo según la reivindicación 6.
- 8.- Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico según la reivindicación 7.
- 9.- Un método para producir un anticuerpo anti-CD20 humano o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, que comprende las etapas de introducir el vector de expresión según la reivindicación 8 en una célula hospedante aislada, cultivar la célula bajo condiciones que permiten la producción del anticuerpo o del fragmento de anticuerpo, y recuperar el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo producido de esta manera.
- 10.- El método según la reivindicación 9, en el que la célula hospedante es una célula de *E. coli*, una célula CHO, o una célula COS.
- 11.- Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

270

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 7,807
FECHA : FEBRERO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023468- -00000-0000

Fecha: 2010-02-26 16:21:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325693432	01/02/2010	77,170,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
TOTAL :			\$ 155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

001016813-841-006-8

271

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 7,898
FECHA : FEBRERO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023468- -00000-0000

Fecha: 2010-02-26 16:21:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325693432	01/02/2010	77,170,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAHITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 16813-841-006-8

272

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 7,953
FECHA : FEBRERO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-023468- -00000-0000

Fecha: 2010-02-26 16:21:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	325693432	01/02/2010	77,170,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Ccdo: 16813-841-006-8



No. 10-023468- -00000-0000

Fecha: 2010-02-26 16:21:12 Dep. 2020 DIP. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 272

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
REGENERON PHARMACEUTICALS INC

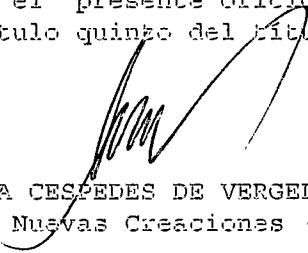
REFERENCIA	Radicación No.	10 03468
	Solicitud internacional	PCT/US2008/071709
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 48 0 6

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **09 ABR. 2010**
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 37-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CMN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia