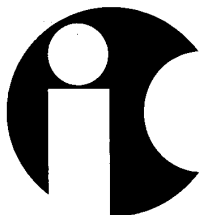




No. 12-019956- -00000-0000

Fecha: 2012-02-06 11:33:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 234

Act. 411 PRESENTACION Folios: 234



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ANTICUERPOS DE ALTA AFINIDAD PARA LA ANGIOPOYETINA-2-HUMANA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-019956- -00000-0000

Fecha: 2012-02-06 11:33:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 234

Fecha: 2012-02-06 11:33:03
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 234

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ 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 América Domicilio: 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.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 35.456.344 T.P 23.555
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Gavin THURSTON 15 Stewart Place, Apt. 1M, White Plains, New York 10603, Estados Unidos de América 2. Christopher DALY 315 East 72nd Street, Apt. 7H, New York, New York 10021, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2010/043295 Fecha: 27 de julio de 2010 Publicación Internacional No. WO 2011/014469 Fecha: 03 de febrero de 2011			
6 Título (54) ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD PARA LA ANGIOPOYETINA-2 HUMANA			
7 Clasificación Internacional (51) C07K 016/022			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US US	29 de julio de 2009 15 de enero de 2010	61/229,418 61/295,194
9	Comprobante de pago No.: 12-006167 Comprobante de pago No.: 12-000414 Comprobante de pago No.: 12-007259		Fecha: 23 de enero de 2012 Fecha: 02 de enero de 2012 Fecha: 25 de enero de 2012

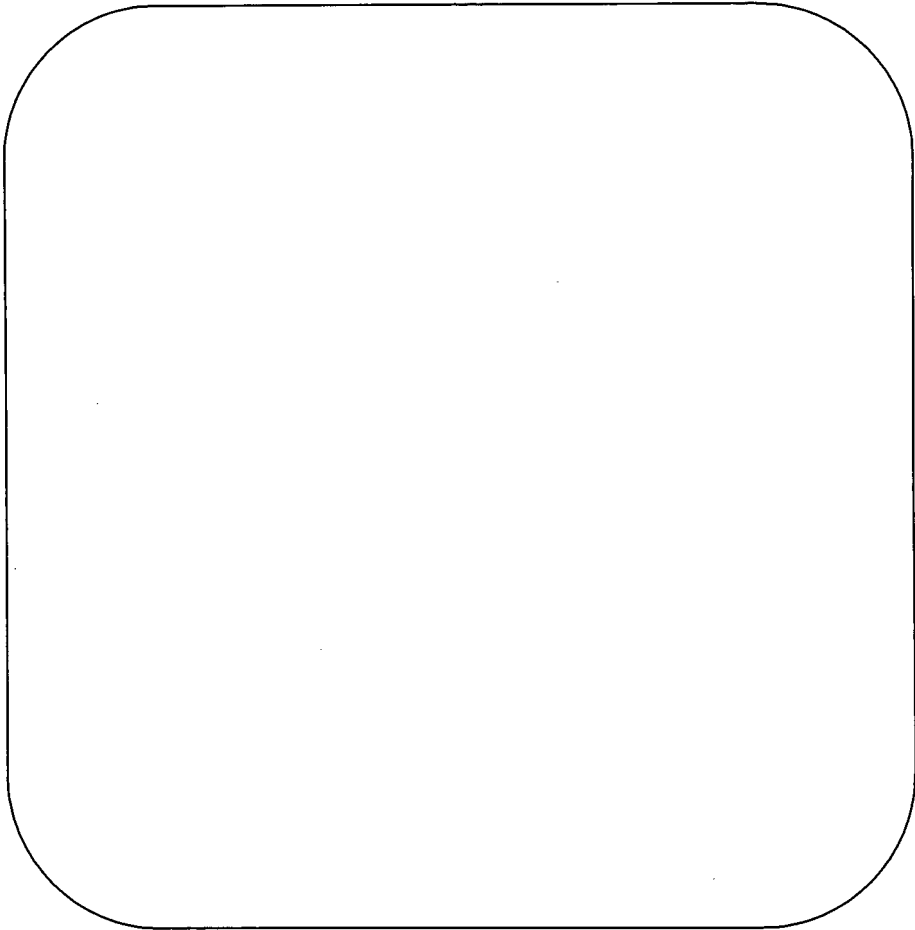
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 13 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$390.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/014469 A1.
- ☒ 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

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 2011/014469 A1

Descripción:

Páginas 64 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s) 3

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**

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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 2008
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10643439A
9. Seal/Stamp
10. Signature



04135595.RSL (REV. 2/9/96)

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, N.Y. 10590, United States of America

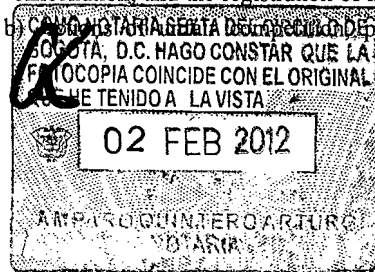
hereby ratify the patent app. #08138158 filed by Emilio Ferrero on December 30, 2008

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en cumplimiento 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, asumiéndola 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 FERRERO, 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 or 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, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Obtainment of protection to the



7

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, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, 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
Valeta Gregg
Firma Signature



State of New York } ss:
County of Queens }

No. 160492

Form 1

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

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



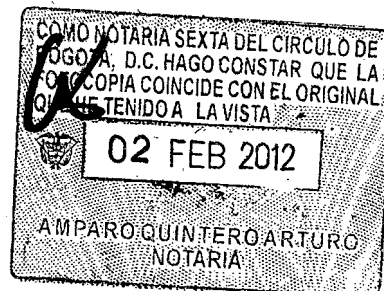
and has filed his autograph signature in this office and that he/she was at the time of taking such proof or acknowledgment or oath duly authorized by the laws of the State of New York to take the same; that he is well acquainted with the handwriting of such public officer or has compared the signature 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 2006

Gloria D'Amico
County Clerk, Queens County



9

El _____

On 10 December 2008

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

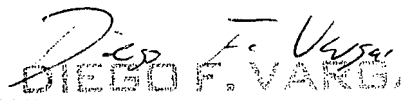
COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 FEB 2012

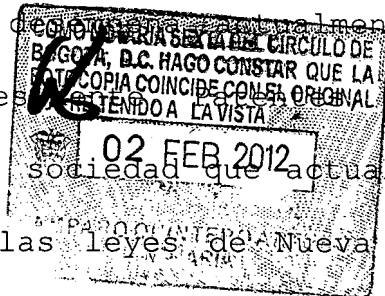
AMPAO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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
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  actualmente en cargo de Asesor Legal Asistente, Vicepresidente de la compañía REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Nueva York, Estados Unidos de América, que la dirección de dicha compañía es 777 Old Mill River Road, Tarrytown, New York 10590, Estados Unidos de América y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

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

11

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
Condado de Queens) Declaración Juramentada

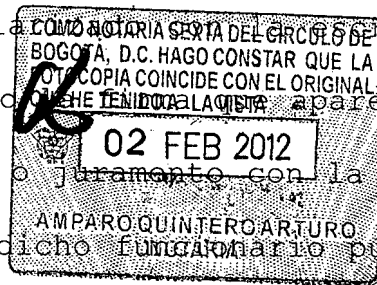
Forma 1

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 copia que aparece en
el certificado de prueba o reconocimiento o juramento con la firma
autógrafa presentada ante su oficina por dicho funcionario público
y él considera que la firma en el documento original es auténtica.



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

..... DIC 16 DE 2008

Diego F. Vargas L.
DIEGO F. VARGAS L.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1995

Firma ilegible

Secretario de Condado, Condado de Queens

Apostilla

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

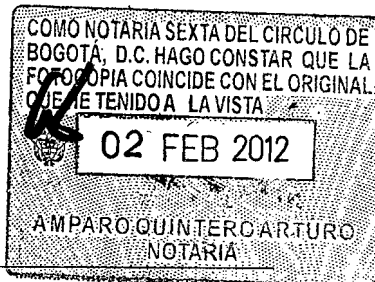
1. País: **Estados Unidos de América**
- Este documento público
2. ha sido firmado por **Gloria D'Amico**
3. actuando en calidad de **Secretario de Condado**
4. lleva el sello/estampilla del condado de **Queens**

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-145820\WPCLO02H\COLO 16813-841-001-9

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
882685
Diego Vargas
Jefe de Legalización
Asesoría Jurídica
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

7009 MAR - 3 A 11:10

Diego
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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

13

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

Poder conferido el : 10/12/2008

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **21 OCT. 2009**
 Ante M^{te} MARIA FERNANDA CASAS COLL,
 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE
 BOGOTA D.C
 Comparació (aron) Emilio Ferrero
Williamson
Luz Clemencia Suarez de
paez
 Cui(n)da exhibi(cion) la(s) C.C.
CC + 438019 TP 31929
CC + 35456344 TP 23555
 Y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suarez de Paez



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA *[Signature]*
02 FEB 2012
 F. FERRERO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 February 2011 (03.02.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/014469 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/043295

(22) International Filing Date:
27 July 2010 (27.07.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/229,418 29 July 2009 (29.07.2009) US
61/295,194 15 January 2010 (15.01.2010) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **THURSTON, Gavin** [US/US]; 15 Stewart Place, Apt. 1M, White Plains, NY 10603 (US). **DALY, Christopher** [US/US]; 315 East 72nd Street, Apt. 7H, New York, NY 10021 (US).

(74) Agent: **COTTINGHAM, Frank**; 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, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO HUMAN ANGIOPOIETIN-2

(57) Abstract: The present invention provides antibodies that bind to angiopoietin-2 (Ang-2) and methods of using same. According to certain embodiments of the invention, the antibodies are fully human antibodies that bind to human Ang-2. The antibodies of the invention are useful, inter alia, for the treatment of diseases and disorders associated with one or more Ang-2 biological activities including angiogenesis.

WO 2011/014469 A1

ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD PARA LA ANGIOPOYETINA-2 HUMANA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a anticuerpos, y sus fragmentos de unión al antígeno, que son específicos para la angiopoyetina-2 (Ang-2).

ANTECEDENTES

10 La angiogénesis es el proceso biológico en el que se forman nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis aberrante se asocia con varias enfermedades incluyendo, por ejemplo, retinopatías proliferativas, artritis reumatoide y psoriasis. Además, está bien establecido que la angiogénesis es crítica para el crecimiento y mantenimiento de los tumores. La angiopoyetina-2 (Ang-2) es un ligando para el receptor Tie-2 (Tie-2) y se ha demostrado que desempeña un papel en la angiogénesis. La Ang-2 se denomina
15 también en la técnica ligando Tie-2. (US 5.643.755; Yancopoulos *et al.*, 2000, *Nature* 407:242-248).

Los anticuerpos y otros inhibidores peptídicos que se unen a la Ang-2 se mencionan en los documentos US 6.166.185; 7.521.053; 7.205.275; 2006/0018909 y 2006/0246071. Existe la necesidad en la técnica de nuevos agentes moduladores de la
20 Ang-2, incluyendo anticuerpos frente a la Ang-2, que se puedan usar para tratar enfermedades y condiciones causadas o exacerbadas por la angiogénesis.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona anticuerpos humanos que se unen a la Ang-
25 2 humana. Los presentes inventores, a la vista de diferentes líneas de datos e investigación, han reconocido la necesidad de inhibidores de la Ang-2 que no se unan ni antagonicen la molécula relacionada Ang-1. Por ejemplo, estudios previos han demostrado o sugerido un papel beneficioso de la Ang-1 en la hemostasis (véase, por ejemplo, Li *et al.*, 2001, *Thrombosis and Haemostasis* 85:191-374) y en la protección de la vas-
30 culatura adulta frente al escape de plasma (véase, por ejemplo, Thurston *et al.*, 2000, *Nature Medicine* 6:460-463; Thurston *et al.*, 1999, *Science* 286:2511-2514). Por tanto, los presentes inventores reconocen que, en ciertas situaciones terapéuticas anti-angiogénicas, puede ser beneficioso preservar la actividad de la Ang-1. Por consiguiente, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen específicamente a
35 la Ang-2 pero que no se unen sustancialmente a la Ang-1. La presente invención incluye también anticuerpos que bloquean la interacción entre la Ang-2 y su receptor Tie-2 pero que no bloquean sustancialmente la interacción entre Ang-1 y Tie-2. Los anticuer-

pos de la invención son útiles, entre otras cosas, para inhibir las actividades de promoción de la angiogénesis de la Ang-2 y para tratar enfermedades y trastornos causados o relacionados con el proceso de la angiogénesis.

Los anticuerpos de la invención pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender solamente una porción de unión al antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv), y pueden estar modificados para afectar a la funcionalidad, por ejemplo, para eliminar las funciones efectoras residuales.

En una realización, la invención comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las 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, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 474, 478, 482, 498, 502, 506, 514, y 516, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia. En una realización, el anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo, comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 18, 42, 66, 162, 210, 266, y 434.

En una realización, la invención comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las 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, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452, 456, 466, 476, 480, 490, 500, y 504, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia. En una realización, el anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo, comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 20, 44, 68, 164, 212, 274, y 442.

En realizaciones específicas, el anticuerpo o el fragmento del mismo de unión al antígeno comprende un par de secuencias de aminoácidos HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188,

190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, y 502/504. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende una HCVR y LCVR seleccionadas de los pares de secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 18/20, 42/44, 66/68, 162/164, 210/212, 266/274, y 434/442.

En el siguiente aspecto, la invención proporciona un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, que comprende un dominio de cadena pesada CDR3 (HCDR3) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, y 512, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia; y un dominio de cadena ligera CDR3 (LCDR3) seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, y 496, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo, comprende un par de secuencias de aminoácidos HCDR3/LCDR3 seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8/16, 32/40, 56/64, 80/88, 104/112, 128/136, 152/160, 176/184, 200/208, 224/232, 248/256, 272/280, 296/304, 320/328, 344/352, 368/376, 392/400, 416/424, 440/448, 464/472, y 488/496. En una realización, el anticuerpo o la porción de unión al antígeno de un anticuerpo, comprende un par de secuencias de aminoácidos HCDR3/LCDR3 seleccionado del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8/16, 32/40, 56/64, 152/160, 200/208, 272/280, y 440/448. Ejemplos no limitantes de anticuerpos anti-Ang-2 que tienen estos pares HCDR3/LCDR3 son los anticuerpos denominados H1H685, H1H690, H1H691, H1H696, H1H706, H1M724, y H2M744, respectivamente.

En otra realización, la invención comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo que comprende además un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 412, 436, 460, 484, y 508, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia; un dominio de cadena pesada CDR2 (HCDR2) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccio-

nada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 414, 438, 462, 486, y 510, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 420, 444, 468, y 492, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230, 254, 278, 302, 326, 350, 374, 398, 422, 446, 470, y 494, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia.

Ciertos ejemplos no limitantes de anticuerpos y de fragmentos de unión al antígeno de la invención comprenden los dominios HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3, respectivamente, seleccionados del grupo que consiste en: (i) SEQ ID NO: 4, 6, 8, 12, 14 y 16 (por ejemplo, H1H685); (ii) SEQ ID NO: 28, 30, 32, 36, 38 y 40 (por ejemplo, H1H690); (iii) SEQ ID NO: 52, 54, 56, 60, 62 y 64 (por ejemplo, H1H691); (iv) SEQ ID NO: 148, 150, 152, 156, 158 y 160 (por ejemplo, H1H696); (v) SEQ ID NO: 196, 198, 200, 204, 206 y 208 (por ejemplo, H1H706); (vi) SEQ ID NO: 268, 270, 272, 276, 278 y 280 (por ejemplo, H1M724); y (vii) SEQ ID NO: 436, 438, 440, 444, 446 y 448 (por ejemplo, H2M744).

En una realización relacionada, la invención comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, que se une específicamente a la Ang-2, donde el anticuerpo o fragmento comprende los dominios CDR de cadena pesada y ligera (esto es, CDR1, CDR2 y CDR3) contenidos dentro de las secuencias de dominio variable de cadena pesada y ligera seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, y 502/504. En una realización, el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende las secuencias CDR contenidas dentro de HCVR y LCVR seleccionadas de los pares de secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 18/20, 42/44, 66/68, 162/164, 210/212, 266/274, y 434/442.

En otro aspecto, la invención proporciona moléculas de ácido nucleico que codifica anticuerpos anti-Ang-2 o fragmentos de los mismos. Los vectores de expresión recombinantes que llevan los ácido nucleicos de la invención, y las células hospedantes en las que dichos vectores han sido introducidos, se engloban también dentro de la invención, ya que son métodos para producir los anticuerpos mediante el cultivo de células hospedantes en condiciones que permiten la producción de los anticuerpos, y la recuperación de los anticuerpos producidos.

En una realización, la invención proporciona un anticuerpo o un fragmento del mismo que comprende una HCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 265, 281, 285, 289, 305, 309, 313, 329, 333, 337, 353, 357, 361, 377, 381, 385, 401, 405, 409, 425, 429, 433, 449, 453, 457, 473, 477, 481, 497, 501, 505, 513, y 515, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad respecto a las mismas. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una HCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 17, 41, 65, 161, 209, 265, y 433.

En una realización, la invención proporciona un anticuerpo o un fragmento del mismo que comprende una LCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 273, 283, 287, 297, 307, 311, 321, 331, 335, 345, 355, 359, 369, 379, 383, 393, 403, 407, 417, 427, 431, 441, 451, 455, 465, 475, 479, 489, 499, y 503, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad respecto a las mismas. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una LCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 19, 43, 67, 163, 211, 273, y 441.

En una realización, la invención proporciona un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, que comprende un dominio HCDR3 codificado por una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 415, 439, 463, 487, y 511, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad respecto a las mismas; y un dominio LCDR3 codificado por una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279,

303, 327, 351, 375, 399, 423, 447, 471, y 495, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad respecto a las mismas. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende las secuencias HCDR3 y LCDR3 codificadas por pares de secuencias de ácido nucleico seleccionados del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 7/15, 31/39, 55/63, 151/159, 199/207, 271/279, y 439/447.

En otra realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende además: un dominio HCDR1 codificado por una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 411, 435, 459, 483, y 507, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad respecto a las mismas; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 413, 437, 461, 485, y 509, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad respecto a las mismas; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 419, 443, 467, y 491, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad respecto a las mismas; y un dominio LCDR2 codificado por una secuencia nucleotídica seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 421, 445, 469, y 493, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 %, o al menos 99 % de identidad respecto a las mismas.

En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende las secuencias CDR de cadena pesada y ligera codificadas por las secuencias de ácido nucleico de las SEQ ID NO: 17 y 19; SEQ ID NO: 41 y 43; SEQ ID NO: 65 y 67; SEQ ID NO: 161 y 163; SEQ ID NO: 209 y 211; SEQ ID NO: 265 y 273; o SEQ ID NO: 433 y 441.

La invención incluye los anticuerpos anti-Ang-2 que tienen un patrón de glicosilación modificada. En algunas aplicaciones, la modificación para eliminar los sitios de glicosilación indeseable puede ser útil. Por ejemplo, la presente invención incluye versiones modificadas de cualquier anticuerpo indicado aquí en el que la versión modificada carece de un resto de fucosa presente en la cadena de oligosacáridos, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) (véase Shield *et al.* (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones, la modifica-

ción de la galactosilación se puede realizar con el fin de modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humano recombinante o un fragmento del mismo que se une específicamente a la Ang-2 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto relacionado, la invención ofrece una composición que es una combinación de un inhibidor de la Ang-2 y un segundo agente terapéutico. En una realización, el inhibidor de la Ang-2 es un anticuerpo o un fragmento del mismo. En una realización, el segundo agente terapéutico es cualquier agente que se combina de forma ventajosa con un inhibidor de la Ang-2. Ejemplos de agentes que se pueden combinar de forma ventajosa con un inhibidor de la Ang-2 incluyen, sin limitación, cualquier agente que inhibe o reduce la angiogénesis, otros agentes terapéuticos del cáncer, agentes anti-inflamatorios, inhibidores de citoquinas, inhibidores del factor de crecimiento, factores anti-hematopoyéticos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), agentes antivirales, y antibióticos.

En otro aspecto más, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la Ang-2 utilizando el anticuerpo o la porción de unión al antígeno del anticuerpo anti-Ang-2 de la invención, donde los métodos terapéuticos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o condición que se alivia, mejora, inhibe o previene mediante la separación, inhibición o reducción de la actividad de la Ang-2. Preferiblemente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-Ang-2 de la invención es útil para tratar cualquier enfermedad o condición causada, asociada, o perpetuada por el proceso de la angiogénesis. En ciertas realizaciones de la invención, los anticuerpos anti-Ang-2 o las porciones de los mismos de unión al antígeno son útiles para el tratamiento del cáncer. En el contexto de las terapias del cáncer, los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención o las porciones de los mismos de unión al antígeno se pueden administrar solos o en combinación con otros anticuerpos terapéuticos anti-cáncer, agentes quimioterapéuticos y/o terapia de radiación. En otras realizaciones de la presente invención, los anticuerpos anti-Ang-2 o sus fragmentos de unión al antígeno son útiles para el tratamiento de uno o más trastornos oculares, por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, etc., y/o una o más enfermedades inflamatorias o infecciosas.

Otras realizaciones resultarán evidentes a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Fig. 1** es un alineamiento de los últimos 88 aminoácidos con C-terminal de la Ang-2 humana (restos 409 a 496 de la SEQ ID NO:518) con la correspondiente secuencia de aminoácidos de la Ang-1 humana (SEQ ID NO:531). Los restos que difieren entre hAng-1 y hAng-2 se indican por el texto blanco y el sombreado negro. Los asteriscos (*) indican los aminoácidos de la hAng-2 que se demostró que interactúan con el Tie-2 humano mediante análisis de estructura cristalina. Véase Barton *et al.*, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 13:524-532 (2006). Los triángulos (▲) indican las posiciones de los aminoácidos que interactúan con el Tie-2 que difieren entre hAng-2 y hAng-1.

La **Fig. 2 (Paneles A-C)** representa los resultados de las transferencias Western que ilustran la extensión con que las moléculas que se unen a la Ang-2 inhiben, o no inhiben la fosforilación del Tie-2 inducida por la Ang-1.

La **Fig. 3** es un resumen del experimento de unión del mutante en el punto Ang-2FD-mFc del Ejemplo 13, que muestra los cambios de aminoácidos que dieron como resultado una reducción superior a cinco veces en el $T_{1/2}$ de disociación (representada por círculos sólidos ●) en relación con el tipo natural, para los diferentes anticuerpos y peptidocuerpos ensayados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Antes de que se describa la presente invención, se debe entender que esta invención no se limita a los métodos y condiciones experimentales particulares descritos, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. Se debe entender también que la terminología usada aquí tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención será limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que habitualmente entiende un experto normal en la técnica a la que pertenece esta invención. Como se usa aquí, el término "aproximadamente" cuando se usa con referencia a un valor numérico particular indicado, significa que el valor puede variar del valor indicado en no más del 1 %. Por ejemplo, como se usa aquí, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101 y todos los valores intermedios (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

Aunque todos los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí se pueden usar en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen ahora.

Definiciones

Como se usa aquí, el término "angiopoyetina-2" o "Ang-2", a menos que se especifique que procede de una especie no humana (por ejemplo, "Ang-2 de ratón", "Ang-2 de mono", etc.), se refiere a la Ang-2 humana o a un fragmento de la misma biológicamente activo (por ejemplo, un fragmento de la proteína Ang-2 que es capaz de inducir la angiogénesis *in vitro* o *in vivo*). La Ang-2 humana se codifica por la secuencia de ácido nucleico presentada en la SEQ ID NO:517 y tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:518. Las secuencias de aminoácidos de las proteínas Ang-2 de ratón y de mono están disponibles en la base de datos de secuencias de proteínas NCBI con los Números de Acceso NP_031452 y BAE89705.1, respectivamente.

El término "angiopoyetina-1" o "Ang-1", a menos que se especifique que procede de una especie no humana (por ejemplo, "Ang-1 de ratón", "Ang-1 de mono", etc.), se refiere a la Ang-1 humana o a un fragmento de la misma biológicamente activo. La Ang-1 humana tiene la secuencia de aminoácidos que se indica en la base de datos de secuencias de proteínas NCBI con el Número de Acceso AAB50557. El término "Tie-2" (también denominado en la técnica "TEK") a menos que se especifique que procede de una especie no humana (por ejemplo, "Tie-2 de ratón", "Tie-2 de mono", etc.), se refiere al Tie-2 humano o a un fragmento del mismo biológicamente activo. El Tie-2 humano tiene la secuencia de aminoácidos que se indica en la base de datos de secuencias de proteínas NCBI con el Número de Acceso AAA61130.

El término "anticuerpo", como se usa aquí, se refiere a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como sus múltiplos (por ejemplo, IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada aquí como HCVR o V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada aquí como LCVR o V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (C_{L1}). Las regiones V_H y V_L se pueden dividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (las CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada V_H y V_L está compuesta de tres CDR y cuatro FR, ordenadas desde amino-terminal a carboxi-terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes realizaciones de la invención, las FR del anticuerpo anti-Ang-2 (o de la porción del mismo de unión al antígeno) pueden ser idénticas a las secuencias germinales humanas, o pueden estar modificadas natural o artificialmente. Una secuencia de aminoácidos de consenso se puede definir basándose

se en un análisis en paralelo (*side-by-side*) de dos o más CDR.

El término "anticuerpo," como se usa aquí, incluye también los fragmentos de unión al antígeno de las moléculas de anticuerpo completo. Los términos "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo, y los similares, como se usan aquí, incluyen cualquier polipéptido o glicoproteína presente en la naturaleza, obtenible enzimáticamente, sintético, u obtenido por ingeniería genética que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo se pueden derivar, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completo utilizando cualquier técnica convencional adecuada tal como la digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y expresión del ADN que codifica los dominios variables y opcionalmente constantes del anticuerpo. Dicho ADN es conocido y/o es fácilmente obtenible, por ejemplo, de fuentes comerciales, bancos de ADN (incluyendo, por ejemplo, bancos de fago-anticuerpos), o se puede sintetizar. El ADN puede ser secuenciado y manipulado químicamente o utilizando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para ordenar uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o eliminar aminoácidos, etc.

Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv (scFv) de cadena sencilla; (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimo que consisten en restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada). Otras moléculas de ingeniería genética, tales como diacuerpos (*diabodies*), triacuerpos (*triabodies*), tetracuerpos (*tetrabodies*) y minicuerpos (*minibodies*), están también incluidas dentro de la expresión "fragmento de unión al antígeno" como se usa aquí.

Un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo comprenderá típicamente al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que es adyacente o forma parte estructural con una o más secuencias marco. En los fragmentos de unión al antígeno que tienen un dominio V_H asociado con un dominio V_L, los dominios V_H y V_L pueden estar situados en relación uno a otro en cualquier orden adecuado. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contiene dímeros V_H-V_H, V_H-V_L o V_L-V_L. Alternativamente, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio monomérico V_H o V_L.

En ciertas realizaciones, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo

puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente al menos a un dominio constante. Los ejemplos no limitantes de configuraciones de dominios variables y constantes que se pueden encontrar dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H-C_H1 ; (ii) V_H-C_H2 ; (iii) V_H-C_H3 ; (iv) $V_H-C_H1-C_H2$; (v) $V_H-C_H1-C_H2-C_H3$; (vi) $V_H-C_H2-C_H3$; (vii) V_H-C_L ; (viii) V_L-C_H1 ; (ix) V_L-C_H2 ; (x) V_L-C_H3 ; (xi) $V_L-C_H1-C_H2$; (xii) $V_L-C_H1-C_H2-C_H3$; (xiii) $V_L-C_H2-C_H3$; y (xiv) V_L-C_L . En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de los ejemplos de configuraciones listados antes, los dominios variables y constantes pueden estar unidos directamente uno a otro o pueden estar unidos mediante una región bisagra o de unión completa o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan como resultado una unión flexible o semi-flexible entre dominios adyacentes variables y/o constantes en una única molécula polipeptídica. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de los dominios variables y constantes listados antes en asociación no-covalente uno con otro y/o con uno o más dominios monoméricos V_H o V_L (por ejemplo, por enlaces disulfuro).

Como ocurre con las moléculas de anticuerpo completo, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento de unión al antígeno multiespecífico de un anticuerpo comprenderá típicamente al menos dos dominios variables diferentes, y cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítipo diferente del mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluyendo los ejemplos de formatos de anticuerpos biespecíficos descritos en esta memoria, se pueden adaptar para uso en el contexto de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención utilizando métodos rutinarios disponibles en la técnica.

La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de las células. Por tanto, el isotipo de un anticuerpo se puede seleccionar sobre la base de si es deseable o no que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

El término "anticuerpo humano", como se usa aquí, pretende incluir los anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de las secuencias de inmunoglobulina germinal humana. Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir restos aminoácidos no codificados por las secuencias de la inmunoglobulina germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas al azar o por mutagénesis específica del sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR y en particular en la CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa

aquí, no pretende incluir los anticuerpos en los que las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otras especies de mamífero, tal como un ratón, han sido injertadas sobre secuencias marco humanas.

El término "anticuerpo humano recombinante", como se usa aquí, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, se expresan, se crean o se aíslan por medios recombinantes, tales como los anticuerpos expresados utilizando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedante (descrito más adelante), los anticuerpos aislados de un banco de anticuerpos humanos combinatorio, recombinante (descrito más adelante), los anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para los genes de la inmunoglobulina humana (véase por ejemplo, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) o los anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por otros medios que implican el corte y empalme de secuencias del gen de inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de las secuencias de la inmunoglobulina germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, tales anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para las secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y por tanto las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque se derivan de las secuencias V_H y V_L germinales humanas y están relacionadas con ellas, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio germinal del anticuerpo humano *in vivo*.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que se asocian con la heterogeneidad de la región bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos mediante un enlace disulfuro intercadenas de cadenas pesadas. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercadenas y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y una cadena pesada acopladas covalentemente (semi-anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en diferentes isotipos de IgG intacta es debida, pero no limitada, a diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una simple sustitución de aminoácidos en la región bisagra de la bisagra IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30:105) hasta niveles típicamente observados cuando se utiliza la bisagra IgG1 humana. La presente invención

incluye anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, C_H2 o C_H3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Un "anticuerpo aislado", como se usa aquí, se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a la Ang-2 humana o a un fragmento de la Ang-2 humana está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de la Ang-2 humana). El término "que se une específicamente" o los similares, significa que un anticuerpo o fragmento del mismo de unión al antígeno forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Las uniones específicas se pueden caracterizar por una K_D de aproximadamente 1x10⁻⁸ M o menos. Los métodos para determinar si dos moléculas se unen específicamente son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis de equilibrio, resonancia de plasmón superficial, y similares. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a la Ang-2 humana, sin embargo, puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como las moléculas de Ang-2 de otras especies. Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o de productos químicos.

Un anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante", como se usa aquí, se refiere a un anticuerpo cuya unión a la Ang-2 bloquea la interacción entre la Ang-2 y su receptor (Tie-2) y/o da como resultado la inhibición de al menos una función biológica de la Ang-2. La inhibición causada por un anticuerpo neutralizante o bloqueante de la Ang-2 no es necesario que sea completa siempre que sea detectable utilizando un ensayo apropiado. Los ejemplos de ensayo para detectar la inhibición de la Ang-2 se describen en otro lugar de esta memoria.

Los anticuerpos anti-Ang-2 humana completos, descritos aquí, pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en las regiones marco y/o en las regiones CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera en comparación con las correspondientes secuencias germinales. Dichas mutaciones se pueden determinar fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos descritas aquí con las secuencias germinales disponibles, por ejemplo, en las bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente invención incluye los anticuerpos, y sus fragmentos de unión al antígeno, que se derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas aquí, donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones marco y/o regiones CDR, se vuelven a mutar hasta los correspondientes restos germinales o hasta una sustitución conservadora de aminoácidos (naturales o no naturales) de los correspondientes restos germinales (dichos cambios de la

secuencia se denominan aquí "mutaciones de reversión a la línea germinal"). Un experto normal en la técnica, partiendo de las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera descritas en esta memoria, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que comprendan una o más mutaciones individuales de reversión a la línea germinal o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, todos los restos de las regiones marco y/o regiones CDR dentro de los dominios V_H y/o V_L se vuelven a mutar hasta la secuencia de la línea germinal. En otras realizaciones, solamente ciertos restos se mutan volviendo a la secuencia de la línea germinal, por ejemplo, solamente los restos mutados encontrados dentro de los 8 primeros aminoácidos de FR1 o dentro de los 8 últimos aminoácidos de FR4, o solamente los restos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. Además, los anticuerpos de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de reversión hasta la línea germinal dentro de las regiones marco y/o de las regiones CDR, esto es, en los que ciertos restos individuales se mutan volviendo a la secuencia de la línea germinal mientras que otros restos que difieren de la secuencia de la línea germinal se mantienen. Una vez obtenidos, los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más mutaciones de reversión hasta la línea germinal se pueden ensayar fácilmente en cuanto a una o más propiedades deseadas tales como, aumento de la especificidad de unión, aumento de la afinidad de unión, aumento o potenciación de las propiedades biológicas antagonistas o agonistas (según el caso), reducción de la inmunogenicidad, etc. Los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno obtenidos de esta manera general, están englobados dentro de la presente invención.

La presente invención incluye también los anticuerpos anti-Ang-2 que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos HCVR, LCVR, y/o CDR descritas aquí que tienen una o más sustituciones conservadoras. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos anti-Ang-2 que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR, y/o CDR, por ejemplo, con 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc. sustituciones conservadoras de aminoácidos con relación a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR, y/o CDR descritas aquí. En una realización, el anticuerpo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18 con 8 o menos sustituciones conservadoras de aminoácidos. En otra realización, el anticuerpo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18 con 6 o menos sustituciones conservadoras de aminoácidos. En otra realización, el anticuerpo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18 con 4 o menos sustituciones conservadoras de aminoácidos. En otra realización, el anticuerpo comprende una HCVR que tiene la se-

cuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18 con 2 o menos sustituciones conservadoras de aminoácidos. En una realización, el anticuerpo comprende una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20 con 8 o menos sustituciones conservadoras de aminoácidos. En otra realización, el anticuerpo comprende una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20 con 6 o menos sustituciones conservadoras de aminoácidos. En otra realización, el anticuerpo comprende una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20 con 4 o menos sustituciones conservadoras de aminoácidos. En otra realización, el anticuerpo comprende una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20 con 2 o menos sustituciones conservadoras de aminoácidos.

El término "resonancia de plasmón superficial", como se usa aquí, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones proteínicas dentro de una matriz biosensora, por ejemplo usando el sistema BIAcore™ (Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ).

El término " K_D ", como se usa aquí, se refiere a la constante de disociación en equilibrio de una particular interacción anticuerpo-antígeno.

El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión específico del antígeno en la región variable de una molécula de anticuerpo conocido como un paratopo. Un antígeno individual puede tener más de un epítipo. Por tanto, diferentes anticuerpos se pueden unir a diferentes áreas de un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce por aminoácidos yuxtapuestos espacialmente a partir de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítipo lineal es aquel producido por restos adyacentes de aminoácidos en una cadena polipeptídica. En ciertas circunstancias, un epítipo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo del antígeno.

El término "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico" cuando se refiere a un ácido nucleico o un fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea de manera óptima con las inserciones o deleciones apropiadas de nucleótidos con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), hay una identidad de la secuencia nucleotídica de al menos aproximadamente 95 %, y más preferiblemente al menos aproximadamente 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de las bases nucleotídicas, cuando se mide por cualquier algoritmo bien conocido de identidad de la secuencia, tal como FASTA, BLAST o Gap, como se expone más adelante. Una molécula de ácido nucleico que tiene identidad sustancial con una molécula de ácido nucleico de referencia, en ciertos casos, puede codificar un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos o sustancialmen-

te similar que el polipéptido codificado por la molécula de ácido nucleico de referencia.

Cuando se aplica a los polipéptidos, el término "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que dos secuencias peptídicas, cuando están alineadas de forma óptima, tal como por los programas GAP o BESTFIT usando pesos gap por defecto, comparten al menos 95 % de identidad de secuencia, incluso más preferiblemente al menos 98 % o 99 % de identidad de secuencia. Preferiblemente, las posiciones de los restos que no son idénticos difieren por sustituciones conservadoras de aminoácidos. Una "sustitución conservadora de aminoácido" es aquella en la que un resto de aminoácido es sustituido por otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con similares propiedades químicas (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservadora de aminoácido no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en que dos o más secuencias de aminoácidos difieren una de otra por sustituciones conservadoras, el porcentaje de identidad o grado de similitud de secuencia pueden ser ajustados hacia arriba 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: 307-331. Los ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales hidroxil-alifáticas: serina y treonina; (3) cadenas laterales que contienen amida: asparragina y glutamina; (4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina, y triptófano; (5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina, e histidina; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato, y (7) cadenas laterales que contienen azufre son cisteína y metionina. Los grupos preferidos de sustitución conservadora de aminoácidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato, y asparragina-glutamina. Alternativamente, un reemplazo conservador es cualquier cambio que tiene un valor positivo en la matriz PAM250 con logaritmo de verosimilitud descrito en Gonnet *et al.* (1992) *Science* 256: 1443-1445. Un reemplazo "moderadamente conservador" es cualquier cambio que tiene un valor no negativo en la matriz PAM250 con logaritmo de verosimilitud.

La similitud de secuencia para los polipéptidos, que se denomina también identidad de secuencia, se mide típicamente usando un programa informático de análisis de secuencias. El programa informático de análisis de proteínas compara secuencias similares usando medidas de la similitud asignada a diferentes sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluyendo las sustituciones conservadoras de aminoácidos. Por ejemplo, el software GCG contiene programas tales como Gap y Bestfit que se pueden usar con parámetros por defecto para determinar la homología de secuen-

cia o la identidad de secuencia entre los polipéptidos estrechamente relacionados, tales como los polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo natural y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Version 6.1. Las secuencias polipeptídicas se pueden comparar también usando los parámetros por defecto o recomendados de FASTA, un programa de GCG Version 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y porcentaje de identidad de secuencia de las regiones de mejor solapamiento entre las secuencias de búsqueda e investigación (Pearson (2000) cita anterior). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias procedentes de diferentes organismos es el programa de ordenador BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, usando los parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 y Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402.

15 **Preparación de anticuerpos humanos**

Los métodos para generar anticuerpos monoclonales, incluyendo anticuerpos monoclonales humanos completos son conocidos en la técnica. Se puede usar cualquiera de dichos métodos conocidos en el contexto de la presente invención para preparar anticuerpos humanos que se unen específicamente a la Ang-2 humana y que tienen una o más de las características de unión al antígeno y/o características funcionales de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos anti-Ang-2 descritos aquí.

Utilizando la tecnología VELOCIMMUNE™ o cualquier otro método conocido para generar anticuerpos monoclonales, se aíslan inicialmente anticuerpos quiméricos de alta afinidad para la Ang-2 que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como en la sección experimental que sigue, los anticuerpos se caracterizan y seleccionan por características deseables, incluyendo afinidad, selectividad, epítipo, etc. Las regiones constantes de ratón se reemplazan con una región constante humana deseada para generar los anticuerpos humanos completos de la invención, por ejemplo IgG1 o IgG4 de tipo natural o modificado. Aunque la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, las características de especificidad de unión al antígeno con alta afinidad y la especificidad deseada residen en la región variable.

Bioequivalentes

35 Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo anti-Ang-2 de la presente invención incluyen proteínas que tienen secuencias de aminoácidos que varían de las de los anticuerpos descritos, pero que retienen la capacidad para unirse a la Ang-2 humana. Di-

chos anticuerpos y fragmentos de anticuerpo variantes comprenden una o más adiciones, deleciones, o sustituciones de aminoácidos en comparación con la secuencia parental, pero presentan actividad biológica que es esencialmente equivalente a la de los anticuerpos descritos. De la misma manera, las secuencias del ADN que codifica el anticuerpo anti-Ang-2 de la presente invención incluyen secuencias que comprenden una o más adiciones, deleciones, o sustituciones de nucleótidos en comparación con la secuencia descrita, pero que codifican un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-Ang-2 que es esencialmente bioequivalente a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-Ang-2 de la invención. Ejemplos de tales secuencias variantes de aminoácidos y ADN se han expuesto anteriormente.

Dos proteínas de unión al antígeno, o anticuerpos, se consideran bioequivalentes si, por ejemplo, son compuestos farmacéuticos equivalentes o compuestos farmacéuticos alternativos cuya velocidad y extensión de absorción no presentan una diferencia significativa cuando se administran en la misma dosis molar en condiciones experimentales similares, en dosis única o en dosis múltiples. Algunos anticuerpos se considerarán compuestos farmacéuticos equivalentes o alternativos si son equivalentes en cuanto a su absorción pero no en cuanto a su velocidad de absorción y también se pueden considerar bioequivalentes porque tales diferencias en la velocidad de absorción que son intencionales y se reflejan en la etiqueta, no son esenciales para conseguir concentraciones eficaces de fármaco en el cuerpo, por ejemplo, en el uso crónico, y se consideran médicamente insignificantes para el fármaco particular estudiado.

En una realización, dos proteínas de unión al antígeno son bioequivalentes si no hay diferencias clínicamente significativas en su seguridad, pureza, y potencia.

En una realización, dos proteínas de unión al antígeno son bioequivalentes si un paciente puede ser cambiado de tratamiento una o más veces entre el producto de referencia y el producto biológico sin que se espere un aumento del riesgo de efectos adversos, incluyendo un cambio clínicamente significativo en la inmunogenicidad, o una disminución de la eficacia, en comparación con la terapia continuada sin dicho cambio de tratamiento.

En una realización, dos proteínas de unión al antígeno son bioequivalentes si actúan ambas por un mecanismo o mecanismos de acción comunes para la condición o condiciones de uso, en la medida en que tales mecanismos son conocidos.

La bioequivalencia se puede demostrar por métodos *in vivo* e *in vitro*. Las medidas de bioequivalencia incluyen, por ejemplo, (a) un ensayo *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos, en los que la concentración de anticuerpo o sus metabolitos se mide en la sangre, plasma, suero, u otro fluido biológico como función del tiempo; (b) un ensayo *in vitro* que ha sido correlacionado con los datos de biodisponibilidad humana

in vivo y es razonablemente predictivo de la biodisponibilidad humana *in vivo*; (c) un ensayo *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos, en los que el efecto farmacológico agudo apropiado del anticuerpo (o su objetivo) se mide en función del tiempo; y (d) un ensayo clínico bien controlado que establece la seguridad, eficacia, o biodisponibilidad o bioequivalencia de un anticuerpo.

Las variantes bioequivalentes de los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención se pueden construir, por ejemplo, haciendo diferentes sustituciones de restos o secuencias o eliminando restos o secuencias terminales o internos que no son necesarios para la actividad biológica. Por ejemplo, los restos de cisteína no esenciales para la actividad biológica se pueden delecionar o reemplazar con otros aminoácidos para evitar la formación de puentes disulfuro intramoleculares innecesarios o incorrectos después de renaturalización.

Características biológicas y terapéuticas de los anticuerpos

En general, los anticuerpos de la presente invención se unen a la Ang-2 humana con una K_D inferior a 100 pM, típicamente con una K_D inferior a 50 pM, y en ciertas realizaciones, con una K_D inferior a 40 pM, cuando se mide por unión al antígeno ya esté inmovilizado en fase sólida o ya esté en fase en solución.

En adición, ciertos ejemplos de anticuerpos anti-Ang-2 de la invención pueden presentar una o más de las siguientes características: (1) capacidad de unión a la Ang-2 humana pero no a la Ang-2 de ratón; (2) capacidad de unión a la Ang-2 humana y a la Ang-2 de ratón; (3) capacidad de unión a la Ang-2 humana pero no a las Ang-1, Ang-3 o Ang-4 humanas; (4) capacidad de unión a la Ang-2 humana pero no a las Ang-1, Ang-3 o Ang-4 de ratón; (5) capacidad de unión a la Ang-2 humana y a las Ang-1, Ang-3 o Ang-4 humanas; (6) capacidad de unión a la Ang-2 humana y a las Ang-1, Ang-3 o Ang-4 de ratón; (7) capacidad para bloquear la unión de la Ang-2 humana con el Tie-2 humano; (8) capacidad para bloquear la unión de la Ang-2 humana con el Tie-2 de ratón; (9) capacidad para bloquear la unión de la Ang-2 de ratón con el Tie-2 humano; (10) capacidad para bloquear la unión de la Ang-2 de ratón con el Tie-2 de ratón; (11) capacidad para bloquear la unión de la Ang-1 humana con el Tie-2 humano; (12) capacidad para bloquear la unión de la Ang-1 humana con el Tie-2 de ratón; (13) capacidad para bloquear la unión de la Ang-1 de ratón con el Tie-2 humano; (14) capacidad para bloquear la unión de la Ang-1 de ratón con el Tie-2 de ratón; (15) capacidad para inhibir la fosforilación del Tie-2 humano inducida por la Ang-2 humana; (16) capacidad para inhibir la fosforilación del Tie-2 de ratón inducida por la Ang-2 humana; (17) capacidad para inhibir la fosforilación del Tie-2 humano inducida por la Ang-2 de ratón; (18) capacidad para inhibir la fosforilación del Tie-2 de ratón inducida por la Ang-2 de ratón; (19)

capacidad para inhibir la fosforilación del Tie-2 humano inducida por la Ang-1 humana; (20) capacidad para inhibir la fosforilación del Tie-2 de ratón inducida por la Ang-1 humana; (21) capacidad para inhibir la fosforilación del Tie-2 humano inducida por la Ang-1 de ratón; (22) capacidad para inhibir la fosforilación del Tie-2 de ratón inducida por la Ang-1 de ratón; (23) capacidad para inhibir *in vivo* la angiogénesis en un modelo experimental (por ejemplo, angiogénesis inducida por un tampón Matrigel que contiene células MCF-7 implantadas subcutáneamente en ratones desnudos); y/o (24) capacidad para inhibir o disminuir el volumen de un tumor en un modelo de xenotrasplante de ratón.

La presente invención incluye también anticuerpos que se unen con alta afinidad a una construcción que comprende el dominio tipo fibronectina de la Ang-2 pero carece del dominio *coiled-coil* (doblemente arrollado) N-terminal de la Ang-2 (tales construcciones se denominan aquí "Ang-2FD"). Los ejemplos de construcciones Ang-2FD incluyen Ang-2-FD humana (SEQ ID NO:519), Ang-2-FD de ratón (SEQ ID NO:520), y Ang-2FD de mono (SEQ ID NO:521). Las construcciones Ang-2FD humanas, de ratón y de mono pueden ser monoméricas o diméricas. Las construcciones Ang-2FD pueden incluir también otras secuencias de aminoácidos no-Ang-2 tales como un dominio Fc humano o de ratón unido a las moléculas de Ang-2FD. Otros ejemplos de construcciones Ang-2FD se denominan aquí "hBA2" (o "Ang2 de lazo" humana) que es un tetrámero de los dominios tipo fibrinógeno de la Ang-2 humana asociados uno con otro mediante un dominio Fc humano o de ratón para formar una configuración tipo corbata de lazo. Típicamente, hBA2 consiste en dos dímeros Ang-2, donde cada dímero Ang-2 contiene dos dominios tipo fibronectina de Ang-2 conectados uno con otro por medio de un dominio Fc. Los ejemplos de componentes de hBA2 incluyen los polipéptidos denominados hBA2-hlgG1 (SEQ ID NO:522) y hBA2-mIgG2a (SEQ ID NO:523). Inesperadamente, se encontró que ciertos anticuerpos anti-Ang-2 de la presente invención se unían a las construcciones Ang-2FD con afinidades mucho más altas que un anticuerpo control de Ang-2 conocido (véanse los ejemplos indicados aquí).

La unión de alta afinidad, en el contexto de la unión de un anticuerpo anti-Ang-2 a una construcción Ang-2FD dimérica humana o de ratón, significa que el anticuerpo anti-Ang-2 se une a la Ang-2FD dimérica humana o de ratón con una K_D inferior a 300 pM. Por ejemplo, los anticuerpos anti-Ang-2 que se unen con alta afinidad a la Ang-2FD dimérica humana o de ratón incluyen anticuerpos que se unen a la Ang-2-FD dimérica humana o de ratón con una K_D inferior a 300 pM, inferior a 250 pM, inferior a 200 pM, inferior a 190 pM, inferior a 180 pM, inferior a 170 pM, inferior a 160 pM, inferior a 150 pM, inferior a 140 pM, inferior a 130 pM, inferior a 120 pM, inferior a 110 pM, inferior a 100 pM, inferior a 90 pM, inferior a 80 pM, inferior a 70 pM, inferior a 60 pM o

inferior a 50 pM, cuando se mide a 25 °C en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.

La unión de alta afinidad, en el contexto de la unión de un anticuerpo anti-Ang-2 a una construcción Ang-2FD dimérica de mono, significa que el anticuerpo anti-Ang-2 se une a la Ang-2FD dimérica de mono con una K_D inferior a 500 pM. Por ejemplo, los anticuerpos anti-Ang-2 que se unen con alta afinidad a la Ang-2FD dimérica de mono incluyen anticuerpos que se unen a la Ang-2-FD de mono con una K_D inferior a 500 pM, inferior a 450 pM, inferior a 400 pM, inferior a 350 pM, inferior a 300 pM, inferior a 250 pM, inferior a 200 pM, inferior a 190 pM, inferior a 180 pM, inferior a 170 pM, inferior a 160 pM, inferior a 150 pM, inferior a 140 pM, inferior a 130 pM, inferior a 120 pM, inferior a 110 pM, inferior a 100 pM, inferior a 90 pM, o inferior a 80 pM, cuando se mide a 25 °C en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.

La unión de alta afinidad, en el contexto de la unión de un anticuerpo anti-Ang-2 a una construcción Ang-2FD monomérica humana, significa que el anticuerpo anti-Ang-2 se une a la Ang-2FD monomérica humana con una K_D inferior a 40 nM. Por ejemplo, los anticuerpos anti-Ang-2 que se unen con alta afinidad a la Ang-2FD monomérica humana incluyen anticuerpos que se unen a la Ang-2-FD monomérica humana con una K_D inferior a 40 nM, inferior a 30 nM, inferior a 25 nM, inferior a 20 nM, inferior a 15 nM, inferior a 10 nM, inferior a 9 nM, inferior a 8 nM, inferior a 7 nM, inferior a 6 nM, inferior a 5 nM, inferior a 4 nM, inferior a 3 nM, inferior a 2 nM, inferior a 1 nM, inferior a 0,9 nM, inferior a 0,8 nM, inferior a 0,7 nM, o inferior a 0,6 nM cuando se mide a 25 °C en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.

La unión de alta afinidad, en el contexto de la unión de un anticuerpo anti-Ang-2 a una construcción hBA2, significa que el anticuerpo anti-Ang-2 se une a la hBA2 con una K_D inferior a 80 pM. Por ejemplo, los anticuerpos anti-Ang-2 que se unen con alta afinidad a hBA2 incluyen anticuerpos que se unen a hBA2 con una K_D inferior a 80 pM, inferior a 75 pM, inferior a 70 pM, inferior a 65 pM, inferior a 60 pM, inferior a 55 pM, inferior a 50 pM, inferior a 45 pM, inferior a 40 pM, inferior a 35 pM, inferior a 30 pM, inferior a 25 pM, inferior a 20 pM, inferior a 18 pM, inferior a 16 pM, inferior a 14 pM, o inferior a 12 pM, cuando se mide a 25 °C en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.

La presente invención incluye anticuerpos que se unen a la Ang-2 pero que no se unen sustancialmente a la Ang-1. Como se usa aquí, un anticuerpo "no se une sustancialmente a la Ang-1" si el anticuerpo, cuando se ensaya en cuanto a la unión con la Ang-1 en un ensayo de resonancia de plasmón superficial en el que el anticuerpo es capturado sobre una superficie y se inyecta una Ang-1 humana tipo natural de longitud completa a una concentración de aproximadamente 25 nM sobre la superficie del anti-

cuerpo capturado a un caudal de aproximadamente 60 $\mu\text{l}/\text{min}$ durante aproximadamente 3 minutos a 25 $^{\circ}\text{C}$, presenta una K_D superior a aproximadamente 1 nM, por ejemplo, una K_D superior a aproximadamente 5 nM, superior a aproximadamente 10 nM, superior a aproximadamente 50 nM, superior a aproximadamente 100 nM, superior a aproximadamente 150 nM, superior a aproximadamente 200 nM, superior a aproximadamente 250 nM, superior a aproximadamente 300 nM, superior a aproximadamente 350 nM, superior a aproximadamente 400 nM, superior a aproximadamente 450 nM, superior a aproximadamente 500 nM, o más. (Véase, por ejemplo, el Ejemplo 4). En adición, un anticuerpo "no se une sustancialmente a la Ang-1" si el anticuerpo no presenta ninguna unión con la Ang-1 cuando se analiza con el ensayo mencionado o un equivalente del mismo.

La presente invención incluye también anticuerpos que bloquean la unión de la Ang-2 al Tie-2 pero que no bloquean sustancialmente la unión de la Ang-1 al Tie-2. Como se usa aquí, un anticuerpo "no bloquea sustancialmente la unión de la Ang-1 al Tie-2" si, cuando el anticuerpo se premezcla con el antígeno Ang-1 a una relación de aproximadamente 100:1 (anticuerpo:antígeno) y se deja incubar a 25 $^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 60 minutos y después se analiza la mezcla equilibrada en cuanto a la unión con el Tie-2 por resonancia de plasmón superficial sobre una superficie recubierta de Tie-2 (5 $\mu\text{l}/\text{min}$ durante 5 min a 25 $^{\circ}\text{C}$), la cantidad de Ang-1 unida a Tie-2 es al menos el 50 % de la cantidad de Ang-1 unida a Tie-2 en presencia de una molécula control irrelevante. (Véase, por ejemplo, el Ejemplo 6). Por ejemplo, si la cantidad de Ang-1 unida a Tie-2 después de la preincubación con un anticuerpo es al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, o aproximadamente 100 % de la cantidad de Ang-1 que se une a Tie-2 después de preincubación con una molécula control irrelevante en las condiciones experimentales indicadas antes, entonces el anticuerpo se considera que "no bloquea sustancialmente la unión de la Ang-1 al Tie-2."

Además, la presente invención incluye anticuerpos que bloquean o atenúan sustancialmente la actividad biológica de la Ang-2 (por ejemplo, la fosforilación de Tie-2 mediada por la Ang-2; la angiogénesis inducida por la Ang-2; etc.) pero no bloquean ni atenúan sustancialmente la correspondiente actividad biológica de la Ang-1 (por ejemplo, la fosforilación de Tie-2 mediada por la Ang-1; la angiogénesis inducida por la Ang-1; etc). Los ensayos y valoraciones útiles para determinar si un anticuerpo satisface una o más de las características listadas antes serán fácilmente conocidos y fácilmente

practicados por las personas con experiencia normal en la técnica y/o pueden ser completamente establecidos a partir de la presente descripción. Por ejemplo, los procedimientos experimentales detallados a continuación se pueden usar para determinar si un anticuerpo dado se une o no se une a la Ang-2 y/o a la Ang-1; bloquea o no bloquea la unión de la Ang-2 y/o de la Ang-1 al Tie-2; inhibe o no inhibe la fosforilación de Tie-2 mediada por la Ang-2- y/o la Ang-1; etc.

Cartografía de epítomos y tecnologías relacionadas

Para seleccionar los anticuerpos que se unen a un particular epítomo (por ejemplo, los que bloquean la unión de la IgE a su receptor de alta afinidad), se puede llevar a cabo un ensayo de rutina de bloqueo cruzado tal como el descrito en "Antibodies," Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY). Otros métodos incluyen mutantes de barrido con alanina, transferencias de péptidos (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63), o análisis por escisión de péptidos. En adición, se pueden emplear métodos tales como escisión de epítomos, extracción de epítomos y modificación química de antígenos (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496).

El término "epítomo" se refiere a un sitio sobre un antígeno al que responden las células B y/o T. Los epítomos de células B se pueden formar a partir tanto de aminoácidos contiguos como de aminoácidos no contiguos yuxtapuestos mediante el doblamiento terciario de una proteína. Los epítomos formados a partir de aminoácidos contiguos se retienen típicamente por exposición a disolventes desnaturizantes, mientras que los epítomos formados por doblamiento terciario se pierden típicamente en el tratamiento con disolventes desnaturizantes. Un epítomo incluye típicamente al menos 3, y más usualmente, al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una única conformación espacial.

El Perfil asistido por modificación (MAP), también conocido como Perfil de anticuerpo basado en la estructura del antígeno (ASAP) es un método que clasifica grandes números de anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos frente al mismo antígeno de acuerdo con las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo a las superficies del antígeno modificadas química o enzimáticamente (US 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un único epítomo o bien claramente diferente o bien parcialmente solapante con el epítomo representado por otra categoría. Esta tecnología permite el filtrado rápido de anticuerpos genéticamente idénticos, de tal modo que la caracterización se pueda enfocar sobre anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica al cribado del hibridoma, el MAP puede facilitar la identificación de clones raros de hibridoma que producen mAbs que tienen las características deseadas. El MAP se puede

utilizar para clasificar los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítomos.

Los anticuerpos anti-Ang-2 se pueden unir a un epítomo dentro del dominio amino-terminal doblemente enrollado o dentro del dominio tipo fibrinógeno de carboxi terminal ("FD"). En las realizaciones preferidas de la presente invención, los anticuerpos anti-Ang-2 y sus fragmentos de unión al antígeno se unen a un epítomo dentro del FD.

Los aminoácidos dentro del FD de Ang-2 que interactúan con Tie-2 han sido determinados mediante el análisis de la estructura cristalina. Véase Barton *et al.*, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 13:524-532 (May 2006). Con respecto a los anticuerpos que bloquean la unión de Ang-2 a Tie-2 pero que no bloquean sustancialmente la unión de Ang-1 a Tie-2 (por ejemplo, H1H685P, véanse los Ejemplos 5 y 6 más adelante), el epítomo al que se unen dichos anticuerpos puede incluir uno o más aminoácidos de Ang-2 que (a) interactúan con Tie-2 y (b) no son idénticos al correspondiente aminoácido de Ang-1. (Véase la Figura 1). Así, el epítomo al que se unen los anticuerpos preferenciales de Ang-2 pueden incluir uno o más de los siguientes aminoácidos de hAng-2 (SEQ ID NO:518): S-417; K-432; I-434; N-467; F-469; Y-475; o S-480. Por ejemplo, los presentes inventores han descubierto que los anticuerpos que interactúan con los aminoácidos F-469, Y-475, y S-480 de Ang-2 (SEQ ID NO:518) interactúan preferencialmente con Ang-2 por encima de Ang-1, y esta unión preferencial puede tener beneficios terapéuticos. Así, la presente invención incluye anticuerpos anti-Ang-2 que se unen específicamente a la angiopoyetina-2 humana (hAng-2) pero que no se unen sustancialmente a la hAng-1, donde los anticuerpos se unen a un epítomo de hAng-2 (SEQ ID NO:518) que comprende los aminoácidos F-469, Y-475, y S-480. Similarmente, la presente invención incluye anticuerpos anti-Ang-2 que bloquean la unión de hAng-2 a hTie-2 pero que no bloquean sustancialmente la unión de hAng-1 a hTie-2, donde los anticuerpos se unen a un epítomo de hAng-2 (SEQ ID NO:518) que comprende los aminoácidos F-469, Y-475, y S-480.

La presente invención incluye anticuerpos anti-Ang-2 que se unen al mismo epítomo como cualquiera de los ejemplos específicos de anticuerpos descritos aquí (por ejemplo, H1H685, H1H690, H1H691, H1H696, H1H706, H1M724 y/o H2M744). Igualmente, la presente invención incluye también anticuerpos anti-Ang-2 que compiten por la unión a Ang-2 con cualquiera de los ejemplos específicos de anticuerpos descritos aquí (por ejemplo, H1H685, H1H690, H1H691, H1H696, H1H706, H1M724 y/o H2M744).

Se puede determinar fácilmente si un anticuerpo se une al mismo epítomo, o compite por la unión con un anticuerpo anti-Ang-2 de referencia utilizando métodos de rutina conocidos en la técnica. Por ejemplo, para determinar si un anticuerpo de ensa-

yo se une al mismo epítopo que un anticuerpo anti-Ang-2 de referencia de la invención, se deja que el anticuerpo de referencia se una a una proteína o péptido Ang-2 en condiciones de saturación. A continuación, se evalúa la capacidad de un anticuerpo de ensayo para unirse a la molécula Ang-2. Si el anticuerpo de ensayo es capaz de unirse a Ang-2 después de la unión de saturación con el anticuerpo anti-Ang-2 de referencia, se puede sacar la conclusión de que el anticuerpo de ensayo se une con un epítopo diferente que el anticuerpo anti-Ang-2 de referencia. Por otro lado, si el anticuerpo de ensayo no es capaz de unirse a la molécula de Ang-2 después de la unión de saturación con el anticuerpo anti-Ang-2 de referencia, entonces el anticuerpo de ensayo se puede unir al mismo epítopo al que se ha unido el anticuerpo anti-Ang-2 de referencia de la invención. Se puede llevar a cabo entonces una experimentación rutinaria adicional (por ejemplo, mutación peptídica y análisis de la unión) para confirmar si la falta de unión observada del anticuerpo de ensayo es debida de hecho a la unión al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia o si el bloqueo estérico (u otro fenómeno) es responsable de la falta de unión observada. Experimentos de esta clase se pueden realizar utilizando los ensayos ELISA, RIA, Biacore, citometría de flujo o cualquier otro ensayo de unión cuantitativa o cualitativa del anticuerpo, disponible en la técnica. De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, dos anticuerpos se unen al mismo (o solapante) epítopo, si, por ejemplo, un exceso de 1-, 5-, 10-, 20- o 100 veces de un anticuerpo inhibe la unión del otro al menos en un 50 % pero preferiblemente en un 75 %, 90 % o incluso 99 % cuando se mide en un ensayo de unión competitivo (véase, por ejemplo, Junghans *et al.*, Cancer Res. 1990:50:1495-1502). Alternativamente, dos anticuerpos se considera que se unen al mismo epítopo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácidos en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro. Dos anticuerpos se considera que tienen "epítomos solapantes" si solamente un subconjunto de las mutaciones de aminoácidos que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro.

Para determinar si un anticuerpo compite por la unión con un anticuerpo anti-Ang-2 de referencia, la metodología de unión descrita antes se realiza en dos orientaciones: En una primera orientación, el anticuerpo de referencia se deja que se una a una molécula de Ang-2 en condiciones de saturación seguido por la evaluación de la unión del anticuerpo de ensayo con la molécula de Ang-2. En una segunda orientación, el anticuerpo de ensayo se deja que se una a una molécula de Ang-2 en condiciones de saturación seguido por la evaluación de la unión del anticuerpo de referencia con la molécula de Ang-2. Si, en ambas orientaciones, solamente el primer anticuerpo (de saturación) es capaz de unión con la molécula de Ang-2, entonces se llega a la conclu-

sión de que el anticuerpo de ensayo y el anticuerpo de referencia compiten por la unión a la Ang-2. Como podrá ser apreciado por una persona de experiencia normal en la técnica, un anticuerpo que compite por la unión con un anticuerpo de referencia puede no unirse necesariamente al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia, pero puede bloquear estéricamente la unión del anticuerpo de referencia mediante la unión con un epítopo solapante o adyacente.

Selectividad de las especies y reactividad cruzada de las especies

Según ciertas realizaciones de la invención, los anticuerpos anti-Ang-2 se unen a la Ang-2 humana pero no a la Ang-2 de otras especies. Alternativamente, los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención, en ciertas realizaciones, se unen a la Ang-2 humana y a la Ang-2 de una o más especies no humanas. Por ejemplo, los anticuerpos de Ang-2 de la invención se pueden unir a la Ang-2 humana y se pueden unir o no unir, según el caso, a una o más Ang-2 de ratón, rata, cobaya, hámster, jerbo, cerdo, gato, perro, conejo, cabra, oveja, vaca, caballo, camello, monos cynomolgus, marmoset, rhesus o chimpanzés.

Inmunconjugados

La invención engloba los anticuerpos anti-Ang-2 monoclonales conjugados con un resto terapéutico ("inmunconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunodepresor o un radioisótopo. Los agentes citotóxicos incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Ejemplos de agentes citotóxicos adecuados y agentes quimioterapéuticos para formar inmunconjugados son conocidos en la técnica, véase por ejemplo el documento WO 05/103081).

Anticuerpos multiespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos, o multiespecíficos. Los mAbs multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido objetivo o pueden contener dominios de unión al antígeno específicos para más de un polipéptido objetivo. Véase, por ejemplo, Tutt *et al.* (1991) J. Immunol. 147:60-69. Los anticuerpos anti-Ang-2 de la presente invención, o sus porciones, se pueden ligar o co-expresar con otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína, para formar una molécula multiespecífica. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo se puede ligar funcionalmente (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra forma) a una o más de otras entidades moleculares, tales como otro anticuerpo o fragmento de anti-

cuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión.

Un ejemplo de formato de anticuerpo bi-específico que se puede usar en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio de inmunoglobulina (Ig) C_H3 y un segundo dominio Ig C_H3, donde el primero y segundo dominios Ig C_H3 difieren uno de otro en al menos un aminoácido, y donde la diferencia de al menos un aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la Proteína A en comparación con un anticuerpo bi-específico que carece de la diferencia de aminoácido. En una realización, el primer dominio Ig C_H3 se une a la Proteína A y el segundo dominio Ig C_H3 contiene una mutación que reduce o elimina la unión a la Proteína A tal como una modificación de H95R (por numeración de exón del IMGT; H435R por numeración EU). El segundo C_H3 puede comprender además una modificación Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Modificaciones adicionales que se pueden encontrar dentro del segundo C_H3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG1; N44S, K52N, y V82I (IMGT; N384S, K392N, y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG4. Las variaciones del formato de anticuerpo bi-específico descritas antes se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Formulación y administración terapéutica

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-Ang-2 o sus fragmentos de unión al antígeno de la presente invención. Las composiciones terapéuticas de la presente invención pueden comprender además uno o más vehículos, excipientes, y otros agentes farmacéuticamente aceptables que se incorporan a las formulaciones para proporcionar una mejor transferencia, administración, tolerancia, y similares (denominados aquí colectivamente "vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables"). Una multitud de formulaciones apropiadas se pueden encontrar en los formularios conocidos por todos los técnicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, geles, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones aceite en agua y agua en aceite, emulsiones con carbowax (polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares), geles semi-sólidos, y mezclas semi-sólidas que contienen carbowax. Véase

también Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA, 1998, J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis de anticuerpo puede variar dependiendo de la edad y del tamaño del sujeto a recibir la administración, de la enfermedad a tratar, condiciones, vía de administración, y similares. La dosis preferida se calcula típicamente según el peso corporal y el área de superficie corporal. Cuando un anticuerpo de la presente invención se usa para tratar una condición o enfermedad asociada con la actividad de la Ang-2 en un paciente adulto, puede ser ventajoso administrar intravenosamente el anticuerpo de la presente invención normalmente en una dosis única de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, se pueden ajustar la frecuencia y la duración del tratamiento. Las dosis eficaces y los programas de dosificación para la administración de anticuerpos de Ang-2 se pueden determinar empíricamente; por ejemplo, el progreso del paciente se puede monitorizar por evaluación periódica, y se puede ajustar la dosis en consecuencia. Además, se puede realizar el escalado de dosis entre especies utilizando métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, Mordenti *et al.*, 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351).

Se conocen diferentes sistemas de administración y se pueden usar para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por el receptor (véase, por ejemplo, Wu *et al.* 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, pero sin limitarse a ellas, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, y oral. La composición se puede administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo por perfusión o inyección en embolada, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y se puede administrar junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

Una composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar, por ejemplo, subcutáneamente o intravenosamente con una aguja y jeringa convencionales. En adición, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo de administración tipo pluma fácilmente tiene aplicaciones en la administración de una composición farmacéutica de la presente invención. Tal dispositivo de administración tipo pluma puede ser reutilizable o de un solo uso. Un dispositivo de administración tipo pluma reutilizable generalmente utiliza un cartucho reemplazable que contiene una

composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica que contiene el cartucho y el cartucho está vacío, el cartucho vacío se puede desechar fácilmente y reemplazar con un nuevo cartucho que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo de administración tipo pluma se puede volver a utilizar entonces. En un dispositivo de administración tipo pluma de un solo uso, no hay cartucho reemplazable. Por el contrario, el dispositivo de administración tipo pluma de un solo uso viene precargado con la composición farmacéutica mantenida en un reservorio dentro del dispositivo. Una vez que se vacía el reservorio de la composición farmacéutica, se desecha el dispositivo completo.

10 Numerosos dispositivos de administración reutilizables de pluma y autoinyector tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero por supuesto no están limitados a AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), pluma DISETRONIC™ (Dise-
15 tronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany), sólo para nombrar algunas. Ejemplos de dispositivos de
20 administración tipo pluma de un solo uso que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero por supuesto no están limitados a la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEX-PEN™ (Novo Nordisk), y KWIKPEN™ (Eli Lilly).

25 Para el tratamiento de trastornos oculares, los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de la invención se pueden administrar, por ejemplo, mediante colirios, inyección subconjuntival, implante subconjuntival, inyección intravítrea, implante intravítreo, inyección sub-Tenon o implante sub-Tenon.

30 La composición farmacéutica se puede administrar también en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer 1990 Science 249:1527-1533; Treat *et al.* (1989) en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; véanse generalidades del mismo).

35 En ciertas situaciones, la composición farmacéutica se puede administrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede utilizar una bomba (véase Langer, cita anterior; Sefton 1987 CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). En otra realización, se pueden utilizar materiales poliméricos. En otra realización más, un sistema de liberación controlada se puede situar en la proximidad del objetivo de la com-

posición, requiriendo de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, en *Medical Applications of Controlled Release*, cita anterior, vol. 2, pp. 115-138).

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, perfusiones para goteo, etc. Estas preparaciones inyectables se pueden preparar por métodos conocidos públicamente. Por ejemplo, las preparaciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, mediante disolución, suspensión o emulsión del anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o en un medio oleoso convencionalmente usado para inyectables. Como medio acuoso para inyectables, están, por ejemplo, la solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que se pueden usar en combinación con un apropiado agente solubilizante tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medios oleosos, se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que se pueden usar en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. El inyectable preparado de este modo preferiblemente se llena en una ampolla apropiada.

De forma ventajosa, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas farmacéuticas en una dosis unitaria adecuada para proporcionar una dosis de los ingredientes activos. Tales formas farmacéuticas de una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyectables (ampollas), supositorios, etc. La cantidad contenida del anticuerpo mencionado es generalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por forma farmacéutica en una dosis unitaria; especialmente en la forma de inyectable, se prefiere que el anticuerpo mencionado esté contenido en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg y en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg para las otras formas farmacéuticas.

30

Usos terapéuticos de los anticuerpos

Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento, prevención y/o mejora de cualquier enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la Ang-2, incluyendo las enfermedades o trastornos asociados con la angiogénesis. Los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de la presente invención se pueden utilizar para tratar, por ejemplo, los tumores primarios y/o metastásicos que surgen en el cerebro y en las meninges, orofaringe, pulmones y árbol bronquial, tracto

35

gastrointestinal, tracto reproductor masculino y femenino, músculos, huesos, piel y extremidades, tejido conjuntivo, bazo, sistema inmunitario, células formadoras de sangre y médula ósea, hígado y tracto urinario, y órganos sensoriales especiales tales como el ojo. En ciertas realizaciones, los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de la invención se utilizan para tratar uno o más de los siguientes cánceres: carcinoma de células renales, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de próstata, gliomas malignos, osteosarcoma, cáncer colorrectal, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, sarcoma sinovial, cáncer de tiroides, o melanoma.

Los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de la presente invención pueden ser útiles también para el tratamiento de uno o más trastornos oculares. Los ejemplos de trastornos oculares que pueden ser tratados con los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de la invención incluyen, por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, y otros trastornos oculares asociados con la neovascularización coroidal, extravasación vascular, edema retiniano e inflamación. Adicionalmente, los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención se pueden administrar como un adyuvante de la cirugía del glaucoma para prevenir la hemangiogénesis y linfangiogénesis y la acumulación de macrófagos en la ampolla filtrante después de cirugía del glaucoma, y mejorar los resultados clínicos.

En otras realizaciones de la presente invención, los anticuerpos o los fragmentos de unión al antígeno se utilizan para tratar la hipertensión, diabetes (incluyendo la diabetes mellitus no insulino-dependiente), psoriasis, artritis (incluyendo la artritis reumatoide), asma, septicemia, enfermedad renal y edema asociado con lesiones, ictus o tumor.

Se ha demostrado que la expresión de Ang-2 tiene correlación con la gravedad de diferentes enfermedades inflamatorias y/o infecciosas (véase, por ejemplo, Siner *et al.*, 2009, Shock 31:348-353; Yeo *et al.*, 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA):105:17097-17102). Por consiguiente, los anticuerpos anti-Ang-2 de la presente invención se pueden utilizar para tratar, prevenir o mejorar una o más enfermedades inflamatorias o infecciosas. Los ejemplos de enfermedades infecciosas que se pueden tratar, prevenir o mejorar mediante la administración de los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención incluyen, pero sin limitarse a ellas: malaria (infección por *Plasmodium falciparum*), fiebres hemorrágicas víricas (por ejemplo, la fiebre del dengue), infección por rickettsias, síndrome del shock tóxico, septicemia, hepatitis C, infección por *Bartonella bacilliformis*, leishmaniasis, infección micobacteriana, e infección por virus de Epstein-Barr.

Terapias de combinación

Las terapias de combinación pueden incluir un anticuerpo anti-Ang-2 de la invención y, por ejemplo, otro antagonista de Ang-2 (por ejemplo, un anticuerpo anti-Ang-2, peptidocuerpo, o CovX-cuerpo tal como CVX-060 (véase el documento US 7.521.425)).

- 5 Los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención se pueden administrar también junto con otro agente anti-angiogénico tal como, por ejemplo, un antagonista de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) (por ejemplo, un VEGF-Trap, véase, por ejemplo, el documento US 7.087.411 (denominado también aquí "proteína de fusión inhibidora de VEGF"), anticuerpo anti-VEGF (por ejemplo, bevacizumab), un inhibidor de quinasa de
- 10 moléculas pequeñas del receptor VEGF (por ejemplo, sunitinib, sorafenib o pazopanib), un anticuerpo anti-DLL4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-DLL4 descrito en el documento US 2009/0142354 tal como REGN421), etc.), o con un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, anticuerpo anti-EGFR o inhibidor de la actividad de EGFR de moléculas pequeñas). Otros agentes que se pueden
- 15 administrar de forma beneficiosa en combinación con los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención incluyen los inhibidores de citoquinas, incluyendo los inhibidores de citoquinas de moléculas pequeñas y los anticuerpos que se unen a las citoquinas tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, o a sus respectivos receptores. La presente invención incluye también combinaciones terapéu-
- 20 cas que comprenden cualquiera de los anticuerpos anti-Ang-2 mencionados en esta memoria y un inhibidor de uno o más entre VEGF, DLL4, EGFR, o cualquiera de las citoquinas mencionadas, donde el inhibidor es un aptámero, una molécula antisentido, una ribozima, un siARN, un peptidocuerpo, un nanocuerpo o un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, fragmento Fab; fragmento F(ab')₂; fragmento Fd; fragmento Fv; scFv;
- 25 fragmento dAb; u otras moléculas construidas por ingeniería genética, tales como dia-cuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos y unidades mínimas de reconocimiento). Los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención se pueden administrar también en combinación con antivirales, antibióticos, analgésicos, corticoesteroides y/o NSAIDs. Los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención se pueden administrar también como parte de
- 30 un régimen de tratamiento que incluye además tratamiento de radiación y/o quimioterapia convencional. Cuando se combinan con uno o más agentes adicionales, los anticuerpos anti-Ang-2 de la invención se pueden administrar antes, simultáneamente (por ejemplo, en la misma formulación o en formulaciones separadas), o posteriormente a la administración de los otros agentes.

35

Usos diagnósticos de los anticuerpos

Los anticuerpos anti-Ang-2 de la presente invención se pueden usar también para detectar y/o medir la Ang-2 en una muestra, por ejemplo, para fines diagnósticos. Por ejemplo, un anticuerpo anti-Ang-2, o un fragmento del mismo, se puede usar para diagnosticar una condición o enfermedad caracterizada por la expresión aberrante (por ejemplo, sobre-expresión, sub-expresión, falta de expresión, etc.) de la Ang-2. Los ejemplos de ensayos de diagnóstico para la Ang-2 pueden comprender, por ejemplo, poner en contacto una muestra, obtenida de un paciente, con un anticuerpo anti-Ang-2 de la invención, donde el anticuerpo anti-Ang-2 está marcado con una etiqueta detectable o molécula indicadora. Alternativamente, se puede usar en aplicaciones de diagnóstico un anticuerpo anti-Ang-2 no marcado en combinación con un anticuerpo secundario que está él mismo marcado detectablemente. La etiqueta detectable o molécula indicadora puede ser un radioisótopo, tal como ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , o ^{125}I ; un resto fluorescente o quimioluminiscente tal como isotiocianato de fluoresceína, o rodamina; o una enzima tal como fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, peroxidasa de rábano, o luciferasa. Los ejemplos específicos de ensayos que se pueden utilizar para detectar o medir la Ang-2 en una muestra, incluyen el ensayo de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), el radioinmunoensayo (RIA), y el separador celular activado por fluorescencia (FACS).

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se indican para proporcionar a las personas con experiencia normal en la técnica una exposición completa y descripción de cómo preparar y usar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran la invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a las cifras usadas (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se explican algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura está en grados Centígrados, y la presión es la presión atmosférica o próxima a ella.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos frente a la Ang-2 humana

Se administró directamente el antígeno de Ang-2 humana, con un adyuvante para estimular la respuesta inmunitaria, a un ratón VELOCIMMUNE[®] que comprende ADN que codifica las regiones variables de inmunoglobulina humana de cadena pesada y kappa ligera. La respuesta inmunitaria al anticuerpo fue monitorizada por un inmunoensayo específico de Ang-2. Cuando se alcanzó una respuesta inmunitaria de-

seada se recogieron los esplenocitos y se fusionaron con células de mieloma de ratón para preservar su viabilidad y formar líneas celulares de hibridoma. Las líneas celulares de hibridoma se cribaron y seleccionaron para identificar líneas celulares que producen anticuerpos específicos de la Ang-2. Usando esta técnica se obtuvieron varios anticuerpos anti-Ang-2 quiméricos (esto es, anticuerpos que tienen dominios variables humanos y dominios constantes de ratón); los ejemplos de anticuerpos generados de esta manera se denominaron como sigue: H1M724, H1M727, H1M728, H2M730, H1M732, H1M737, H2M742, H2M743, H2M744, H1M749, H2M750 y H1M810.

Los anticuerpos anti-Ang-2 se aislaron también directamente a partir de células B antígeno-positivas sin fusión a las células de mieloma, como se describe en el documento U.S. 2007/0280945A1. Usando este método, se obtuvieron varios anticuerpos anti-Ang-2 humanos completos (esto es, anticuerpos que tienen dominios variables humanos y dominios constantes humanos); los ejemplos de anticuerpos generados de esta manera se denominaron como sigue: H1H685, H1H690, H1H691, H1H693, H1H694, H1H695, H1H696, H1H704, H1H706 y H1H707.

Las propiedades biológicas de los ejemplos de anticuerpos anti-Ang-2 generados según los métodos de este ejemplo se describen en detalle en los ejemplos indicados a continuación.

Ejemplo 2. Análisis de la utilización de genes variables

Para analizar la estructura de los anticuerpos producidos, se clonaron y secuenciaron los ácidos nucleicos que codifican las regiones variables del anticuerpo. A partir de la secuencia de ácido nucleico y de la secuencia de aminoácidos prevista de los anticuerpos, se identificó el uso del gen para cada región variable de cadena pesada (HCVR) y región variable de cadena ligera (LCVR) (Tabla 1).

Tabla 1

Anticuerpo	HCVR			LCVR		Identificador de anticuerpo SEQ ID NOs HCVR/LCVR
	V _H	D _H	J _H	V _K	J _K	
H1H685	3-13	3-16	4	3-20	1	2/10
H1H690	3-23	4-4	3	3-11	4	26/34
H1H691	3-9	4-17	6	3-20	4	50/58
H1H693	3-23	4-4	3	1-12	1	74/82
H1H694	3-15	6-6	4	1-5	1	98/106
H1H695	3-33	5-12	6	3-15	5	122/130
H1H696	3-11	4-17	4	1-16	4	146/154
H1H704	3-33	6-6	4	1-16	5	170/178
H1H706	3-33	3-3	3	1-16	1	194/202

H1H707	3-33	3-3	3	3-20	4	218/226
H1M724	3-33	3-3	5	1-17	4	266/274
H1M727	1-18	3-3	6	2-28	2	338/346
H1M728	3-7	6-19	4	1-5	1	290/298
H2M730	3-7	6-13	4	1-5	1	362/370
H1M732	3-15	1-7	4	1-17	3	242/250
H2M742	3-23	5-5	5	2-28	4	386/394
H2M743	3-23	2-8	4	1-12	4	410/418
H2M744	1-18	4-4	5	1-12	4	434/442
H1M749	3-33	5-5	4	3-15	1	314/322
H2M750	3-33	6-6	4	1-16	4	458/466
H1M810	3-23	3-3	3	1-12	1	482/490

La Tabla 2 indica los pares de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y ligera de los anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados y sus correspondientes identificadores de anticuerpo. Las denominaciones N, P y G se refieren a anticuerpos que tienen cadenas pesada y ligera con idénticas secuencias CDR pero con variaciones de la secuencia en regiones que están fuera de las secuencias CDR (esto es, en las regiones marco). Por tanto, las variantes N, P y G de un particular anticuerpo tienen idénticas secuencias CDR dentro de sus regiones variables de cadena pesada y ligera pero contienen modificaciones dentro de las regiones marco.

Tabla 2

Nombre	SEQ ID NOs HCVR/LCVR	Nombre	SEQ ID NOs HCVR/LCVR	Nombre	SEQ ID NOs HCVR/LCVR
H1H685N	2/10	H1H685P	18/20	H1H685G	22/24
H1H690N	26/34	H1H690P	42/44	H1H690G	46/48
H1H691N	50/58	H1H691P	66/68	H1H691G	70/72
H1H693N	74/82	H1H693P	90/92	H1H693G	94/96
H1H694N	98/106	H1H694P	114/116	H1H694G	118/120
H1H695N	122/130	H1H695P	138/140	H1H695G	142/144
H1H696N	146/154	H1H696P	162/164	H1H696G	166/168
H1H704N	170/178	H1H704P	186/188	H1H704G	190/192
H1H706N	194/202	H1H706P	210/212	H1H706G	214/216
H1H707N	218/226	H1H707P	234/236	H1H707G	238/240
H1M724N	266/274	H1M724P	282/284	H1M724G	286/288
H1M727N	338/346	H1M727P	354/356	H1M727G	358/360
H1M728N	290/298	H1M728P	306/308	H1M728G	310/312
H2M730N	362/370	H2M730P	378/380	H2M730G	382/384
H1M732N	242/250	H1M732P	258/260	H1M732G	262/264
H1M737N	506/X*	H1M737P	514/X*	H1M737G	516/X*
H2M742N	386/394	H2M742P	402/404	H2M742G	406/408
H2M743N	410/418	H2M743P	426/428	H2M743G	430/432
H2M744N	434/442	H2M744P	450/452	H2M744G	454/456

H1M749N	314/322	H1M749P	330/332	H1M749G	334/336
H2M750N	458/466	H2M750P	474/476	H2M750G	478/480
H1M810N	482/490	H1M810P	498/500	H1M810G	502/504

*La secuencia de aminoácidos de la LCVR de H1M737 no se muestra.

Construcciones control usadas en los siguientes ejemplos

Se incluyeron diferentes construcciones control (anticuerpos anti-Ang-2 y pepti-
cuerpos anti-Ang-2) en los siguientes experimentos con fines comparativos. Las cons-
trucciones control se denominan como sigue: Control I: un anticuerpo anti-Ang-2
humana con dominios variables de cadena pesada y ligera que tienen las secuencias
de aminoácidos de los correspondientes dominios de "Ab536(THW)," como se indica
en el documento US 2006/0018909 (véase también Oliner *et al.*, 2004, Cancer Cell
6:507-516); Control II: un pepticuerpo que se une a la Ang-2 humana que tiene la se-
cuencia de aminoácidos de "2XCon4(C)," como se indica en el documento US
7.205.275, (véase también Oliner *et al.*, 2004, Cancer Cell 6:507-516); Control III: un
pepticuerpo que se une a la Ang-2 humana que tiene la secuencia de aminoácidos de
"L1-7," como se indica en el documento US 7.138.370; Control IV: un anticuerpo anti-
Ang-2 humano con regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen las se-
cuencias de aminoácidos de los correspondientes dominios de "3.19.3" como se indica
en el documento US 2006/0246071; y Control V: un anticuerpo anti-Ang-2 humana con
regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen las secuencias de aminoáci-
dos de los correspondientes dominios de "MEDI1/5" como se indica en el documento
WO 2009/097325. (No todas las construcciones control fueron utilizadas en todos los
ejemplos). En las tablas que siguen, las notaciones "Ab" y "Pb" se incluyen para identi-
ficar los anticuerpos y pepticuerpos controles, respectivamente (esto es, Control 1 =
Ab; Control II = Pb; Control III = Pb; Control IV = Ab; y Control V = Ab).

Ejemplo 3. Determinación de la afinidad de unión al antígeno.

Las constantes de disociación en equilibrio (valores K_D) para la unión de los an-
ticuerpos Ang-2 seleccionados, purificados, al dominio dimérico tipo fibrinógeno de
Ang-2 (Ang-2FD) humana (SEQ ID NO: 519), de ratón (*Mus musculus*; SEQ ID NO:
520) y de mono (*Macca fascicularis*; SEQ ID NO: 521) conjugado con la IgG1 humana
(SEQ ID NO:528) se determinaron por cinética de superficie utilizando un ensayo de
resonancia de plasmón superficial con un biosensor a tiempo real. Se capturó el anti-
cuerpo sobre una superficie de anticuerpo policlonal IgG anti-ratón de cabra, una su-
perficie de anticuerpo policlonal κ anti-humano de cabra (Southern Biotech, Birming-
ham, AL) o una superficie de anticuerpo policlonal IgG anti-humano de cabra (Jackson

Immuno Research Lab, West Grove, PA) creado mediante el acoplamiento directo de amina a un chip sensor BIACORE™ CM5 para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectaron concentraciones variables (que varían de 50 nM a 6,25 nM) de proteína a 100 µl/min en la superficie del anticuerpo capturado durante 90 segundos. La unión de antígeno-anticuerpo y la disociación se monitorizaron en tiempo real a temperatura ambiente. Se realizó el análisis cinético para calcular la K_D y la semivida de disociación del complejo antígeno/anticuerpo. Los resultados se resumen en la Tabla 3 que sigue.

Tabla 3

Anticuerpo	Ang-2FD dimérico humano		Ang-2FD dimérico de ratón		Ang-2FD dimérico de mono	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)
H1M724N	179	42,7	694	16	730	25,7
H1M728N	137	58,4	5650	9,9	1580	69,5
H2M730N	210	47	-	-	842	36,6
H1M732N	484	35,5	1700	21,4	7330	24,1
H1M737N	251	34,5	1740	6,3	3810	16
H2M742N	295	38	610	30,8	6170	28,5
H2M743N	154	167	882	195,2	234	169,2
H2M744N	98,9	109,1	143	223,1	500	281,7
H2M749N	165	42,9	529	25,5	1500	40,9
H2M750N	362	32,2	-	-	1470	23

Se repitió el experimento anterior utilizando anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados purificados clonados sobre IgG1 humana. Los resultados se resumen en la Tabla 4 que sigue.

Tabla 4

Anticuerpo	Ang-2FD dimérico humano		Ang-2FD dimérico de ratón		Ang-2FD dimérico de mono	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)
H1H685P	71,4	229,4	148	128,7	99,4	177,1
H1H690P	79	126,1	91,3	105,2	55,6	195,2
H1H691P	220	38,5	220	43,8	290	41
H1H693P	500	37,1	446	63,7	1170	17,6
H1H694P	126	265,6	237	166,5	356	85,6
H1H695P	245	147	347	124,2	440	84,1
H1H696P	289	38,8	402	37,6	354	36,6
H1H704P	331	86,1	484	61,9	818	33,5
H1H706P	201	50,4	357	47	164	53,3
H1H707P	262	26,6	328	34,4	283	22,3

H1H724N	115	107	185	84	239	173
H1H728N	162	81	5760	20	2000	77
H1H730N	234	62	97,1	90	3400	87
H1H732N	386	57	529	51	439	118
H1H742N	186	65	276	58	683	93
H1H743N	88,2	254	124	233	96,5	780
H1H744N	114	127	158	115	346	164
H1H749N	118	109	177	96	407	143
H1H750N	164	127	218	121	199	244
Control I (Ab)	339	34,8	339	47,1	537	27,1

Se llevaron a cabo experimentos de unión adicionales utilizando anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados a dos temperaturas diferentes para evaluar además la afinidad cruzada de las especies. Cada anticuerpo seleccionado o construcción control se capturó a un caudal de 40 µL/min durante 1 minuto sobre la superficie de un anticuerpo policlonal kappa anti-humano de cabra creado mediante acoplamiento químico directo a un chip BIACORE™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectó Ang-2 FD-Fc humano, de mono y de ratón a una concentración de 25 nM o 0,78 nM sobre la superficie de anticuerpo capturado a un caudal de 60 µL/min durante 3 minutos, y la disociación de antígeno-anticuerpo se monitorizó en tiempo real durante 20 minutos a 25 °C o a 37 °C.

Los resultados se resumen en las Tablas 5 (unión a 25 °C) y 6 (unión a 37 °C) que siguen.

15

Tabla 5
Unión a 25 °C

Anticuerpo	Ang-2FD-mFc dimérico humano		Ang-2FD-hFc dimérico de ratón		Ang-2FD-hFc dimérico de mono	
	K _D (Molar)	T _{1/2} (min)	K _D (Molar)	T _{1/2} (min)	K _D (Molar)	T _{1/2} (min)
H1H685P	1,17E-11	227	6,51E-11	208	2,20E-11	275
H1H744N	1,16E-10	23	3,85E-10	33	2,44E-10	24
Control I (Ab)	1,07E-09	15	1,07E-09	15	1,03E-09	4
Control IV (Ab)	1,27E-11	269	4,02E-11	289	1,55E-11	342

Tabla 6
Unión a 37 °C

Anticuerpo	Ang-2FD-mFc dimérico humano		Ang-2FD-hFc dimérico de ratón		Ang-2FD-hFc dimérico de mono	
	K _D (Molar)	T _{1/2} (min)	K _D (Molar)	T _{1/2} (min)	K _D (Molar)	T _{1/2} (min)
H1H685P	2,70E-11	60	9,39E-11	64	7,21E-11	65

H1H744N	1,05E-10	18	2,15E-10	26	3,20E-10	11
Control I (Ab)	---	---	3,90E-10	12	---	---
Control IV (Ab)	9,91E-12	184	5,40E-11	119	4,74E-11	107

En otro experimento, se determinaron los valores K_D para los anticuerpos purificados seleccionados que se unen a una construcción tetramérica " Ang2 de lazo" ("bow-Ang-2") humana ("hBA2") (utilizando los métodos descritos anteriormente). La hBA2 consiste en dos dímeros, conteniendo cada dímero dos dominios tipo fibronectina de Ang-2 conectados uno a otro por un dominio Fc humano. La secuencia de aminoácidos de los constituyentes del dímero de hBA2 se representa por la SEQ ID NO:522. Los resultados se resumen en la Tabla 7 que sigue.

10

Tabla 7

Anticuerpo	hBA2	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)
H1H685P	11,9	587,2
H1H690P	17,9	299,3
H1H691P	106	50,6
H1H693P	299	28,7
H1H694P	68,4	111,3
H1H695P	40,1	254,3
H1H696P	111	51,5
H1H704P	93,9	117,7
H1H706P	79,1	63,9
H1H707P	75,2	51,4
H1H724N	23,3	323
H1H728N	41,8	185
H1H730N	55,9	152
H1H732N	132	73
H1H742N	72,1	87
H1H743N	9,71	1118
H1H744N	17,2	442
H1H749N	32,5	235
H1H750N	36,9	284
Control I (Ab)	83	57,5

En otro experimento más, se determinaron los valores K_D para los anticuerpos purificados seleccionados que se unen a la Ang-2 humana natural (hAng-2-WT; SEQ ID NO: 518) y el dominio tipo fibrinógeno de la Ang2 humana (hAng-2FD) (como se ha descrito anteriormente). Los resultados se resumen en la Tabla 8 que sigue.

15

Tabla 8

Anticuerpo	hAng-2FD monomérico		hAng-2-WT	
	K _D (nM)	T _{1/2} (min)	K _D (pM)	T _{1/2} (min)
H1M724N	1,75	17,4	33,1	568
H1M728N	1,17	33,9	33,8	725
H2M730N	2,06	24,4	49,2	519
H1M732N	6,13	18,7	131	333
H1M737N	2,82	13,1	59,3	282
H2M742N	4,81	18,0	67,9	437
H2M743N	0,399	156,7	14,3	2366
H2M744N	0,475	89,3	28,9	846
H2M749N	1,38	27,9	49	479
H2M750N	4,42	21,5	40,8	991
H1H685P	0,578	55	47,6	1000
H1H691P	11	0,57	19,1	684,6
H1H690P	0,594	25,16	12,4	1568
H1H693P	44,8	0,61	425	100
H1H694P	7,89	9,85	158	209,7
H1H695P	1,12	50,59	31,1	1770,7
H1H696P	38,4	0,20	40,3	642,7
H1H704P	0,39	3,31	36,2	747,6
H1H706P	11	1,02	27,4	661,9
H1H707P	145	-	77,1	217,4
H1H724N	2,4	13,34	22,6	895
H1H728N	1,18	5,86	43	566
H1H730N	2,84	3,44	47,5	534
H1H732N	264	0,22	202	264
H1H742N	486	2,29	44,9	666
H1H743N	2,35	33,03	9,48	3927
H1H744N	1,02	42,14	30,8	837
H1H749N	1,13	33,48	12,5	1833
H1H750N	0,787	30,20	9,5	4442
Control I (Ab)	44,5	0,03	47,6	512
Control II (Pb)	90	-	44,7	334,8

Se realizaron experimentos adicionales para medir las propiedades de unión de los anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados con el hAng-2FD monomérico a 25 °C y 37 °C. Cada anticuerpo seleccionado o construcción control fue capturado a un caudal de 40 µL/min durante 1 minuto sobre una superficie de anticuerpo policlonal anti IgG humana de cabra creada mediante acoplamiento químico directo a un chip BIACORE™

para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectó Ang-2FD humano a una concentración de 500 nM o 7,8 nM sobre la superficie del anticuerpo capturado a un caudal de 60 µL/min durante 3 minutos, y la disociación antígeno-anticuerpo se monitorizó en tiempo real durante 20 minutos a 25 °C o a 37 °C.

5 Los resultados se resumen en las Tablas 9 (25 °C) y 10 (37 °C) que siguen. N/D = no determinado.

Tabla 9

Unión a hAng-2FD monomérico a 25 °C				
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (Molar)	T½
H1H685P	2,44E+05	7,96E-05	3,36E-10	145 minutos
H1H744N	2,92E+05	1,24E-04	4,24E-10	93 minutos
Control I (Ab)	4,00E+05	5,10E-02	1,28E-07	14 segundos
Control II (Pb)	Estado estacionario	Estado estacionario	9,00E-08	Estado estacionario
Control III (Pb)	5,40E+05	6,30E-02	1,17E-07	11 segundos
Control IV (Ab)	2,84E+05	3,56E-02	1,25E-07	19 segundos

10

Tabla 10

Unión a hAng-2FD monomérico a 37 °C				
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (Molar)	T½
H1H685P	4,06E+05	1,39E-04	3,42E-10	83 minutos
H1H744N	3,86E+05	5,48E-04	1,42E-09	21 minutos
Control I (Ab)	Estado estacionario	Estado estacionario	1,51E-07	Estado estacionario
Control II (Pb)	N/D	N/D	N/D	N/D
Control III (Pb)	Estado estacionario	Estado estacionario	2,94E-07	Estado estacionario
Control IV (Ab)	Estado estacionario	Estado estacionario	9,40E-08	Estado estacionario

Como se muestra en este ejemplo, varios de los anticuerpos anti-Ang-2 generados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1 se unieron a las construcciones de Ang-2 con afinidades equivalentes o más altas que los controles. Por ejemplo, los anticuerpos H1H685, H1H690, H1H724 y H1H744 se unieron a Ang-2-FD humano dimérico con K_D's de 71,4, 79, 115, y 114 pM, respectivamente, mientras que el anticuerpo Control I se unió a Ang-2-FD humano dimérico con una K_D de 339 pM (véase la Tabla 4). Similarmente, los anticuerpos H1H685, H1H690, H1H724 y H1H744 se unieron a BA2 humana (una construcción tetramérica con dominio tipo fibrinógeno de Ang-2) con K_D's de 11,9, 17,9, 23,3 y 17,2 pM, respectivamente, mientras que el anticuerpo Control

15

20

I se unió a hBA2 con una K_D de 83 pM (véase la Tabla 7). Así, cuando se comparan con las construcciones control, muchos de los anticuerpos de la invención presentan una mejor unión con la Ang-2. El anticuerpo H1H685P presentó propiedades de unión con la Ang-2 especialmente fuertes cuando se comparó con las construcciones control.

5

Ejemplo 4. Unión preferencial a la Ang-2 frente a la Ang-1

Se llevaron a cabo experimentos de unión (ensayos de resonancia de plasmón) para determinar si los anticuerpos seleccionados se unieron tanto a la Ang-2 como a la Ang-1 o si se unieron preferencialmente a la Ang-2 solamente. Cada anticuerpo seleccionado o construcción control fue capturado a un caudal de 40 μ L/min durante 1 minuto sobre una superficie de anticuerpo policlonal anti IgG humana de cabra creado mediante acoplamiento químico directo a un chip de BIACORE™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectaron Ang-1 o Ang-2 humanas, de tipo natural de longitud completa, a una concentración de 25 nM o 0,78 nM sobre la superficie del anticuerpo capturado a un caudal de 60 μ L/min durante 3 minutos, y la disociación antígeno-anticuerpo se monitorizó a tiempo real durante 20 minutos a 25 °C o a 37 °C.

10

15

Los resultados de estos experimentos se resumen en las Tablas 11 - 14 que siguen. N/D = no determinado. "Sin unión" significa que no se observó ninguna unión detectable en las condiciones experimentales particulares usadas en estos experimentos.

20

Tabla 11a

Unión a hAng-2-WT a 25 °C				
	k_a ($M s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (Molar)	$T_{1/2}$ (minutos)
H1H685P	6,59E+05	1,60E-05	2,42E-11	722
H1H744N	7,65E+05	2,57E-05	3,35E-11	450
Control I (Ab)	4,74E+05	2,26E-05	4,76E-11	512
Control II (Pb)	7,73E+05	3,45E-05	4,47E-11	335
Control III (Pb)	3,29E+05	1,98E-05	6,01E-11	584
Control IV (Ab)	3,80E+06	2,74E-04	7,22E-11	42

Tabla 11b

Unión a hAng-2-WT a 25 °C				
	k_a ($M s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (Molar)	$T_{1/2}$ (minutos)
H1H685P	1,15E+05	8,50E-06	7,39E-11	1359
Control II (Pb)	8,30E+04	5,41E-05	6,52E-10	213
Control V (Ab)	1,12E+05	2,66E-05	2,73E-10	434

25

Tabla 12a

Unión a hAng-1-WT a 25 °C				
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (Molar)	T½ (minutos)
H1H685P	Sin unión	Sin unión	Sin unión	Sin unión
H1H744N	4,10E+05	3,81E-05	9,30E-11	303
Control I (Ab)	4,55E+05	2,49E-05	5,47E-11	464
Control II (Pb)	4,53E+05	3,54E-05	7,82E-11	326
Control III (Pb)	Sin unión	Sin unión	Sin unión	Sin unión
Control IV (Ab)	6,60E+05	1,11E-04	1,68E-10	105

Tabla 12b

Unión a hAng-1-WT a 25 °C				
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (Molar)	T½ (minutos)
H1H685P	Sin unión	Sin unión	Sin unión	Sin unión
Control II (Pb)	3,04E+05	2,51E-05	8,26E-11	460
Control V (Ab)	2,75E+05	6,68E-05	2,43E-10	173

5

Tabla 13a

Unión a hAng-2-WT a 37 °C				
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (Molar)	T½ (minutos)
H1H685P	8,54E+05	3,76E-05	4,40E-11	707
H1H744N	7,01E+05	2,43E-04	3,47E-10	48

Tabla 13b

Unión a hAng-2-WT a 37 °C				
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (Molar)	T½ (minutos)
H1H685P	1,36E+05	2,16E-05	1,59E-10	535
Control II (Pb)	3,79E+04	1,17E-04	3,09E-09	99
Control V (Ab)	9,42E+04	7,92E-05	8,41E-10	146

Tabla 14a

Unión a hAng-1-WT a 37 °C				
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (Molar)	T½ (minutos)
H1H685P	Sin unión	Sin unión	Sin unión	Sin unión
H1H744N	1,47E+06	5,20E-05	3,12E-11	222
Control III (Pb)	Sin unión	Sin unión	Sin unión	Sin unión

10

Tabla 14b

Unión a hAng-1-WT a 37 °C				
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	K _D (Molar)	T½ (minutos)

H1H685P	Sin unión	Sin unión	Sin unión	Sin unión
Control II (Pb)	2,81E+05	4,35E-05	1,55E-10	266
Control V (Ab)	4,42E+05	5,47E-05	1,24E-10	211

Estos resultados demuestran que el H1H685P es único entre los anticuerpos ensayados en este experimento porque se une con alta afinidad a la Ang-2 pero no se une a la Ang-1. La única construcción distinta que presenta unión con la Ang-2 pero no con la Ang-1 es el Control III. Se debe recalcar, sin embargo, que el Control III es un pepticuerpo y que todos los otros anticuerpos ensayados en este experimento se unen tanto a la Ang-2 como a la Ang-1. La selectividad para la unión con la Ang-2 puede conferir beneficios terapéuticos al H1H685P que no tienen los anticuerpos que se unen a ambas, Ang-2 y Ang-1.

Ejemplo 5. Inhibición de la unión de Ang-2 al Tie-2 humano

El Tie-2 es un receptor natural para la Ang-2. Los anticuerpos anti-Ang-2 se ensayaron en cuanto a su capacidad de bloquear la unión de la Ang-2 con el Tie-2 humano (hTie-2). El hTie-2-mFc (una construcción quimérica que consiste en Tie-2 humano conjugado con IgG de ratón; SEQ ID NO:525) se extendió sobre placas de 96 pocillos a una concentración de 2 µg/ml y se incubó durante la noche seguido por un lavado de cuatro veces con tampón de lavado (PBS con Tween-20 al 0,05 %). Se bloqueó entonces la placa con PBS (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) que contenía BSA al 0,5 % (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO) durante una hora a temperatura ambiente. En una placa separada, los anticuerpos anti-Ang-2 purificados, a una concentración de partida 50 nM, se diluyeron seriadamente por un factor de tres por toda la placa. Se añadieron proteínas Ang-2FD humanas, de ratón o de mono, conjugadas con la IgG humana (Ang-2FD-hFc) hasta concentraciones finales 2 nM, 8 nM, o 2 nM respectivamente y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió entonces la mezcla anticuerpo/Ang-2FD-Fc a la placa que contiene hTie-2-mFc y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. Se determinó la detección de Ang-2FD-hFc unido a la proteína hTie-2-mFc con peroxidasa de rábano (HRP) conjugada con un anticuerpo IgG humana (Jackson Immuno Research Lab, West Grove, PA) y se desarrolló mediante respuesta colorimétrica estándar usando sustrato de tetrametilbencidina (TMB) (BD Biosciences, San Jose, CA). Se leyó la absorbancia a OD₄₅₀ durante 0,1 segundos. El porcentaje de bloqueo de la unión de Ang-2FD-hFc a hTie-2-mFc por los anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados, a concentración 16,67 nM se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15

Anticuerpo	Porcentaje de bloqueo de la unión de Ang-2FD a Tie-2		
	Ang-2FD-hFc humano	Ang-2FD-hFc de ratón	Ang-2FD-hFc de mono
H1M724N	99,5	96,6	95,2
H1M728N	98,5	83,9	97,1
H2M730N	98,9	55,0	97,3
H1M732N	97,7	90,9	95,8
H1M737N	99,1	95,4	90,5
H2M742N	99,6	98,6	94,1
H2M743N	99,6	98,4	95,1
H2M744N	99,5	98,4	95,5
H2M749N	99,5	97,3	97,4
H2M750N	99,4	53,7	97,4
Control I (Ab)	94,5	90,2	96,9

En un experimento similar, se ensayaron anticuerpos anti-Ang-2 purificados seleccionados clonados sobre IgG1 humana en cuanto a su capacidad para bloquear la unión de Ang-2FD a hTie-2 (como se ha descrito antes). El porcentaje de bloqueo de la unión de Ang-2FD-hFc a hTie-2-mFc por los anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados, a concentración 16,67 nM, se muestra en la Tabla 16. NT: no ensayado.

Tabla 16

Anticuerpo	Porcentaje de bloqueo de la unión de Ang-2FD a Tie-2		
	Ang-2FD-hFc humano	Ang-2FD-hFc de ratón	Ang-2FD-hFc de mono
H1H685P	93,8	97,1	62,2
H1H690P	97,2	98,0	99,6
H1H691P	97,4	96,7	99,8
H1H693P	73,9	63,6	NT
H1H694P	79,8	36,0	NT
H1H695P	98,4	97,6	NT
H1H696P	98,2	94,9	99,2
H1H704P	97,0	41,8	NT
H1H706P	97,1	95,9	99,8
H1H707P	95,1	93,8	NT
H1H724N	96,6	97,1	96,6
H1H744N	97,9	97,6	96,2
Control I (Ab)	97,3	82,2	98,5

En otro experimento, los anticuerpos anti-Ang-2 purificados seleccionados se ensayaron en cuanto a su capacidad para bloquear la unión de hBA2 20 pM biotinilada

a hTie-2 (como se ha descrito antes). Para este experimento, se utilizó el Tie-2 humano conjugado con una cola de histidina (hTie-2-His; SEQ ID NO:526) de una manera similar al hTie-2-mFc descrito antes. Las concentraciones de anticuerpo a partir de 5 nM se diluyeron seriadamente tres veces. Se generó un valor de IC₅₀ (Concentración inhibidora) calculando la cantidad de anticuerpo requerida para bloquear el 50 % de la señal de la unión de hBA2-biotina a Tie-2. Se calculó un valor medio de IC₅₀ para cada anticuerpo basado en dos experimentos separados. Los resultados se resumen en la Tabla 17. NB: no se observó ningún bloqueo a la concentración 5 nM.

10

Tabla 17

Anticuerpo	hBA2 - biotina
	IC ₅₀ media (pM)
H1M724N	9,72
H1M728N	14,05
H2M730N	14,60
H1M732N	82,17
H1M737N	13,01
H2M742N	9,65
H2M743N	11,01
H2M744N	11,43
H2M749N	6,43
H2M750N	8,83
Control I (Ab)	30,23
Control II (Pb)	7,75
Control III (Pb)	16,49

En un experimento similar, los anticuerpos anti-Ang-2 purificados seleccionados clonados sobre IgG1 humana se ensayaron en cuanto a su capacidad para bloquear la unión de hBA2 biotinilada con hTie-2 (como se ha descrito antes). Los resultados se muestran en la Tabla 18. NB: no se observó ningún bloqueo a la concentración 5 nM.

15

Tabla 18

Anticuerpo	hBA2 - biotina
	IC ₅₀ (pM)
H1H685P	20
H1H690P	17
H1H691P	13
H1H693P	NB
H1H694P	NB
H1H695P	59

H1H696P	22
H1H704P	56
H1H706P	8
H1H707P	22
H1H724N	4
H1H744N	25

Este ejemplo ilustra que varios de los anticuerpos anti-Ang-2 generados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1 bloquearon la interacción entre el dominio tipo fibrinógeno de Ang-2 y su receptor (TIE-2) en una medida equivalente o mayor que el anticuerpo control. Por ejemplo, los anticuerpos H1H690, H1H691, H1H695, H1H696, H1H704, H1H706, H1H707, H1H724 y H1H744 causaron cada uno un bloqueo superior al 95 % de las construcciones Ang-2FD humanas, de ratón y de mono para el receptor TIE-2, similar a los resultados observados con las construcciones control (véase Tabla 16).

10

Ejemplo 6: Inhibición de la unión de Ang-2 y Ang-1 de longitud total a Tie-2 humano

El Tie-2 es un receptor de la Ang-1 así como de la Ang-2. Por tanto, en el presente ejemplo, se midió y se comparó la capacidad de ciertos anticuerpos anti-Ang-2 para bloquear la unión de la Ang-2 o de la Ang-1 al Tie-2 humano.

15

Los experimentos ELISA mostrados en este ejemplo se realizaron de manera similar a los experimentos del Ejemplo 5. En resumen, hTie-2-mFc (una construcción quimérica que consiste en Tie-2 humano conjugado con IgG de ratón; SEQ ID NO:525) se extendió sobre placas de 96 pocillos a una concentración de 2 µg/ml y se incubó durante la noche seguido por un lavado de cuatro veces con tampón de lavado (PBS con Tween-20 al 0,05 %). Se bloqueó entonces la placa con PBS (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) que contenía BSA al 0,5 % (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO) durante una hora a temperatura ambiente. En una placa separada, los anticuerpos anti-Ang-2 purificados y las construcciones control, a una concentración de partida 300 nM, se diluyeron seriadamente por un factor de tres por toda la placa. Se añadieron proteínas humanas Ang-2 o Ang-1 de longitud completa, conjugadas con 6X colas de histidina (R&D Systems, Minneapolis, MN) hasta una concentración final 0,6 nM y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió entonces la mezcla anticuerpo/antígeno a la placa que contiene hTie-2-mFc y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. Se determinó la detección de Ang-2-His o Ang-1-His unidos a la proteína hTie-2-mFc con peroxidasa de rábano (HRP) conjugada con un anticuerpo a Penta-His (Qiagen, Valencia, CA) y se desarrolló mediante respuesta colorimétrica es-

20

25

30

tándar usando sustrato de tetrametilbencidina (TMB) (BD Biosciences, San Jose, CA). Se leyó la absorbancia a OD₄₅₀ durante 0,1 segundos. Se generó un valor de IC₅₀ (Concentración inhibidora) calculando la cantidad de anticuerpo requerida para bloquear el 50 % de la señal de la unión de la Ang-2 o de la Ang-1 humana a Tie-2. Los resultados, expresados en términos de IC₅₀ se muestran en la Tabla 19, columnas (1) y (2). La medida en que los anticuerpos o construcciones control bloquean la interacción de hAng-2/Tie-2 en relación con la interacción hAng-1/Tie-2 se refleja en el múltiplo de diferencia en la IC₅₀ presentado en la columna (3); esto es, un número más alto en la columna (3) indica una capacidad mayor para bloquear la interacción hAng-2/Tie-2 que la interacción hAng-1/Tie-2.

Tabla 19

Anticuerpo	(1) Bloqueo de unión de hAng-2 WT a Tie- 2, IC ₅₀ (M)	(2) Bloqueo de unión de hAng-1 WT a Tie- 2, IC ₅₀ (M)	(3) Múltiplo de diferencia en la IC ₅₀ de bloqueo de hAng-1 con la IC ₅₀ de bloqueo de h- Ang-2
H1H685P	1,294E-10	> 3,000E-07	> 2318
H1H744N	7,871E-11	1,872E-07	2378
Control I (Ab)	9,372E-11	6,171E-08	658
Control II (Pb)	3,096E-11	5,509E-11	1,8
Control III (Pb)	1,626E-10	> 1,000E-06	> 6150
Control IV (Ab)	1,476E-10	4,252E-09	28,8

*Calculado dividiendo la IC₅₀ de bloqueo de hAng-1 (columna 2) por la IC₅₀ de bloqueo de hAng-2 (columna 1).

En un esfuerzo para evaluar adicionalmente la capacidad de los anticuerpos anti-hAng-2 seleccionados para bloquear la unión de Ang-1 a Tie-2, se realizó un experimento de resonancia de plasmón superficial con biosensor. En este experimento, una construcción de dominio extracelular de longitud completa de Tie-2 humano (hTie-2-mFc-ecto) se acopló con una amina en un chip BIACORE™ para crear una superficie recubierta con receptor. Los anticuerpos anti-hAng-2 seleccionados y las construcciones control, a 1 μM (100 veces de exceso sobre el antígeno), se premezclaron con hAng-1-WT 10 nM, seguido por incubación de 60 minutos a 25 °C para dejar que la unión anticuerpo-antígeno alcance el equilibrio para formar soluciones equilibradas. Las soluciones equilibradas se inyectaron sobre las superficies del receptor a 5 μL/min durante 5 minutos a 25 °C. Se determinaron los cambios en unidades de resonancia (RU) debidos a la unión de hAng-1-WT a hTie-2-mFc. Una construcción irrelevante de

peptidocuerpo sin ninguna unión a hAng-1 se incluyó en este experimento para establecer la línea de base de bloqueo del 0 %, y se utilizó una construcción Tie-2-mFc humana como un control positivo del bloqueo. La cantidad de Ang-1 unida a Tie-2 después de la preincubación del anticuerpo, expresada como porcentaje de la cantidad de Ang-1 unida a Tie-2 después de la preincubación del control negativo, se muestra en la Tabla 20. (Una cantidad mayor de unión de Ang-1 a Tie-2 significa un menor grado de bloqueo del anticuerpo).

Tabla 20

Anticuerpo	RU (media)	Porcentaje de unión del control negativo
Control negativo (peptidocuerpo irrelevante)	169	100
hTie-2-mFc	71	42
H1H685P	137	81
H1H744N	57	34
H1H691P	117	69
H1H706P	140	83
H1H724N	57	34
Control I (Ab)	48	28
Control II (Pb)	48	28
Control III (Pb)	160	95

El experimento anterior se repitió utilizando diferentes cantidades de bloqueantes de Ang-2 y controles. En particular, una construcción de dominio extracelular de longitud completa de Tie-2 humano (hTie-2-mFc-ecto) se acopló con una amina en un chip BIACORE™ para crear una superficie recubierta con receptor. Los anticuerpos anti-hAng-2 seleccionados y las construcciones control (50 o 150 nM) se mezclaron con hAng-2-WT (25 nM) seguido por incubación de 60 minutos a 25 °C para dejar que la unión anticuerpo-antígeno alcance el equilibrio. Las soluciones equilibradas se inyectaron sobre las superficies del receptor a 10 µL/min durante 5 minutos a 25 °C. Para evaluar la capacidad de los anticuerpos anti-hAng-2 seleccionados para bloquear la unión de Ang-1-WT a hTie-2, se siguió un procedimiento similar excepto que los anticuerpos se ensayaron a tres concentraciones (50, 100 o 1000 nM) y se incubaron con hAng-1-WT 10 nM. Se determinaron los cambios en unidades de resonancia (RU) debidos a la unión de Ang-2-WT o hAng-1-WT a hTie-2-mFc. Un anticuerpo irrelevante sin unión a cualquiera de las angiopoyetinas se incluyó en estos experimentos para establecer la línea de base de bloqueo del 0 %, y se utilizó una construcción Tie-2-mFc

humana como un control positivo del bloqueo. Los resultados se resumen en las Tablas 21 (hAng-1 aplicada a una superficie de hTie-2) y 22 (hAng-2 aplicada a una superficie de hTie-2).

5

Tabla 21 (hAng-1 WT)

Anticuerpo	Cantidad de anticuerpo o control					
	50 nM		100 nM		1000 nM	
	RU específicas unidas	Porcentaje de unión de control negativo	RU específicas unidas	Porcentaje de unión de control negativo	RU específicas unidas	Porcentaje de unión de control negativo
Control negativo (anticuerpo irrelevante)	316	100	307	100	276	100
hTie-2-mFc	70	22	39	13	-47	0
H1H685P	299	95	291	95	289	105
Control II (Pb)	8	2,5	4	1,3	-1	0
Control V (Ab)	150	48	114	37	29	11

Tabla 22 (hAng-2 WT)

Anticuerpo	Cantidad de Anticuerpo o Control			
	50 nM		150 nM	
	RU específicas unidas	Porcentaje de unión de control negativo	RU específicas unidas	Porcentaje de unión de control negativo
Control negativo (anticuerpo irrelevante)	281	100	278	100
hTie-2-mFc	97	35	82	30
H1H685P	12	4,3	12	4,3
Control II (Pb)	10	3,6	10	3,6
Control V (Ab)	12	4,3	12	4,3

10 Los resultados obtenidos de estos experimentos están de acuerdo con los resultados previos que demostraron que el H1H685P se une preferencialmente a la Ang-2 sobre la Ang-1 (véase el Ejemplo 4). En particular, los resultados de este ejemplo demuestran que varios anticuerpos anti-Ang-2 (por ejemplo, H1H685P y H1H706P) no bloquean significativamente la unión de la Ang-1 humana al Tie-2 humano, a pesar de que en otros experimentos, se demostró que estos anticuerpos bloqueaban potencial-

mente la interacción entre Ang-2 y Tie-2 (véase el Ejemplo 5, Tabla 16). Además, en estos experimentos ninguna de las construcciones control, excepto el peptidocuerpo Control III, presentó el mismo grado de unión/bloqueo preferencial de la Ang-2 sobre la Ang-1 como los ejemplos de anticuerpos anti-Ang-2 de la presente invención, tal como H1H685P.

Ejemplo 7. Inhibición de la fosforilación de Tie-2 mediada por Ang-2 por los anticuerpos anti-Ang-2

Los inventores de la presente invención han demostrado que la expresión de Ang-2 puede ser inducida en las células endoteliales de la vena umbilical humana (las HUVEC) por el factor de transcripción FOXO1 (Daly *et al.* 2006 PNAS 103:15491). Además, los inventores han demostrado que la infección de las HUVEC con un adenovirus que codifica FOXO1 da como resultado la expresión y secreción de Ang-2, seguido por la activación de la fosforilación de Tie-2 (Daly *et al.* 2006 PNAS 103:15491).

Los anticuerpos anti-Ang-2 se ensayaron en cuanto a su capacidad para inhibir la fosforilación de Tie-2. En resumen, se extendieron 7×10^5 HUVECs (Vec Technologies, Rensselaer, NY) en placas de cultivo celular de 6 cm en 3,5 ml de medio completo MCDB131 (Vec Technologies, Rensselaer, NY). Al día siguiente, se lavaron las células con Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) y se alimentaron con 2 ml de Opti-MEM. Se añadieron a las células los adenovirus recombinantes que codifican o proteína verde fluorescente (GFP; control) o FOXO1 humano (Daly *et al.* 2004 Genes Dev. 18:1060) a una concentración de 10 pfu/célula y se incubaron durante cuatro horas. Se lavaron entonces las células con MCDB131 y se alimentaron con 2 ml de MCDB131 que contenía anticuerpos anti-Ang-2 a una concentración de 0,5 $\mu\text{g/ml}$. A las veinte horas después de la infección, se lisaron las células y se sometieron a inmunoprecipitación por Tie-2 como se describe por Daly *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:15491-15496 (2006). Se recogió la inmunoglobulina sobre perlas de proteína A/G (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) durante una hora. Se lavaron las perlas con tampón de lisis frío y se resuspendieron en tampón de muestra SDS para análisis por transferencia Western con anticuerpos específicos para la fosfotirosina (Millipore, Billerica, MA) o Tie-2. Se detectaron señales utilizando anticuerpos secundarios conjugados con HRP y reactivos ECL (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Se escanearon las películas de rayos X y se cuantificaron las señales fosfo-Tie-2 y Tie-2 usando el programa informático ImageJ. Las relaciones fosfo-Tie-2/Tie-2 se utilizaron para determinar el % de inhibición para cada anticuerpo anti-Ang-2 (esto es, Porcentaje de inhibición = Reducción en fosfo-Tie-2/Tie-2 en comparación con el control). Por ejemplo, una reducción en la fosforilación de Tie-2 hasta el nivel observado en la muestra control se

considera que es el 100 % de inhibición. La inhibición relativa (+, ++, +++) para cada anticuerpo anti-Ang-2 ensayado según el porcentaje de inhibición observado (25-50 %, 50-75 %, 75-100 %, respectivamente) se muestra en la Tabla 23.

5

Tabla 23

Anticuerpo	Inhibición de la fosforilación de Tie-2
H1H685P	+++
H1H690P	+++
H1H691P	+++
H1H693P	+++
H1H694P	++
H1H695P	+++
H1H696P	+++
H1H704P	+++
H1H706P	+++
H1H707P	+++
H1M724N	+++
H1M728N	++
H1M732N	++
H1M742N	++
H1M743N	+++
H1M744N	+++
H1M749N	++
H1M750N	+++
Control I (Ab)	+
Control II (Pb)	+++

Como se demuestra en este ejemplo, los anticuerpos anti-Ang-2 generados de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1 inhibieron la fosforilación de Tie-2 en mayor medida que el anticuerpo Control I. Se observó una inhibición especialmente fuerte con los anticuerpos H1H685, H1H690, H1H691, H1H693, H1H695, H1H696, H1H704, H1H706, H1H707, H1M724, H1M744 y H1M750.

10

Ejemplo 8. Inhibición de la fosforilación de Tie-2 mediada por Ang-1

Como se muestra en el ejemplo previo, la Ang-2 puede mediar la fosforilación de Tie-2. La Ang-1 es también capaz de estimular la fosforilación de Tie-2. En el presente ejemplo, se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados para bloquear la fosforilación de Tie-2 mediada por Ang-1.

15

Las células EA.hy926 (Edgell *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:3734-3737 (1983)) se extendieron en placas a 5x10⁶ células por placa de 10 cm en 10 ml de

DMEM con 10 % de FBS, HAT, L-glutamina y penicilina/estreptomicina. Después de 24 horas, las células fueron privadas de suero durante 1 hora en 10 ml de DMEM + 1 mg/ml de BSA. Después se estimularon las células durante 10 minutos con 500 ng/ml de Ang-1 humana recombinante (R&D Systems) en presencia de un anticuerpo control de isotipo irrelevante ("9E10") a 400 nM o del anticuerpo anti-Ang-2 H1H685P, o de agentes de control (Control I, Control II, Control IV, o Control V) a concentraciones que varían de 10 a 400 nM.

Después de la incubación, se lisaron las células y se inmunoprecipitó el Tie-2 como se ha descrito por Daly *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:15491-15496 (2006). Se recogieron los complejos inmunes por incubación con perlas de proteína A/G (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) durante 60 min. Se lavaron las perlas con tampón de lisis frío y las proteínas unidas se eluyeron calentando en tampón de muestra SDS. Se sometieron entonces las muestras a análisis por transferencia Western con anticuerpos monoclonales frente a Tie-2 o fosfotirosina (clon 4G10, Millipore, Billerica, MA). Los resultados se muestran en la Figura 2.

Se detectaron señales utilizando anticuerpos secundarios conjugados con HRP y reactivos ECL (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Se escanearon las películas de rayos X y se cuantificaron las señales fosfo-Tie-2 y Tie-2 usando el programa informático ImageJ. Las relaciones fosfo-Tie-2/Tie-2 se usaron para determinar el % de inhibición para cada anticuerpo o pepticuerpo. Porcentaje de inhibición = reducción en fosfo-Tie-2/Tie-2 en comparación con la muestra control (anticuerpo control isotipo 400 nM).

En presencia del anticuerpo control 9E10, la Ang-1 activó fuertemente la fosforilación de Tie-2 (Figura 2, panel A – compara las bandas 2 y 3 frente a la banda 1). Todos los agentes control que fueron ensayados inhibieron significativamente la fosforilación de Tie-2, teniendo lugar la inhibición completa a 50 nM para el Control II (Figura 2, panel B – banda 17), 100 nM para el Control IV (Figura 2, panel A – banda 11) y 200 nM para el Control I (Figura 2, panel B – banda 24) y Control V (Figura 2, panel C – banda 9). Por contraste, H1H685P no tuvo efecto inhibitor significativo ni siquiera a 400 nM (Figura 2, panel A - bandas 4-8), Estos resultados proporcionan una confirmación adicional de la especificidad de H1H685P para la Ang-2 sobre la Ang-1.

Ejemplo 9. Inhibición del crecimiento tumoral por los anticuerpos Anti-Ang-2

Se determinó el efecto de los anticuerpos anti-Ang-2 purificados seleccionados sobre el crecimiento tumoral utilizando dos líneas celulares tumorales.

PC3 (línea celular de cáncer de próstata humano) En resumen, se inyectaron subcutáneamente 5×10^6 células PC3 en 100 μ l de Matrigel reducido por factor de crecimiento (BD Biosciences) en los flancos de ratones desnudos machos NCr de 6-8 se-

manas de edad (Taconic, Hudson, NY). Una vez que los volúmenes del tumor alcanza-
ron una media de aproximadamente 200 mm³, se distribuyeron los ratones al azar en
grupos para tratamiento. Se administró a los ratones de cada grupo de tratamiento un
anticuerpo anti-Ang-2, proteína Fc, o una construcción control, a una concentración de
5 10 mg/kg mediante una inyección intraperitoneal dos veces por semana durante
aproximadamente tres semanas (Tabla 24) o a concentraciones de 2,5, 12,5, o 25
mg/kg mediante inyección subcutánea dos veces por semana durante aproximadamen-
te tres semanas (Tabla 25). Se midieron los volúmenes del tumor dos veces por sema-
na a lo largo del experimento y se tomaron los pesos del tumor después de escisión de
10 los tumores a la conclusión del experimento. Para cada grupo de tratamiento, se calcu-
laron los promedios (media +/- desviación típica) del peso y crecimiento del tumor. Los
porcentajes de disminución del peso y del crecimiento del tumor se calcularon en com-
paración con las medidas de la proteína Fc. Los resultados se resumen en las Tablas
24 y 25.

15

Tabla 24

Anticuerpo	Promedio del peso del tumor (g)	% de disminución del peso del tumor	Promedio de crecimiento del tumor (mm ³)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc	0,66 ±0,26	-	509 ± 213	-
Control I (Ab)	0,47 ± 0,23	29	300 ± 242	41
H1H724N	0,55 ± 0,07	17	392 ± 169	23
H1H744N	0,43 ± 0,20	35	259 ± 212	49
H1H685P	0,44 ± 0,12	33	305 ± 143	40
H1H691P	0,59 ± 0,07	11	485 ± 141	5
H1H706P	0,52 ± 0,14	21	329 ± 125	35

Tabla 25

Anticuerpo	Promedio de crecimiento del tumor (mm ³)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc	1031 ± 485	-
Control II (Pb) (2,5 mg/kg)	356 ± 196	65
Control II (Pb) (12,5 mg/kg)	360 ± 162	65
Control II (Pb)	527 ± 218	49

(25 mg/kg)		
H1H685P (2,5 mg/kg)	308 ± 274	70
H1H685P (12,5 mg/kg)	550 ± 150	47
H1H685P (25 mg/kg)	413 ± 208	60

Como se ha mostrado antes, los anticuerpos H1H744N y H1H685P demostraron una actividad anti-tumoral especialmente marcada en el modelo de tumor de ratón PC3 en comparación con las construcciones control.

5 Los resultados de experimentos similares utilizando el modelo de tumor de ratón PC3 y diferentes anticuerpos experimentales (a una dosis de 2 mg/kg, dos veces por semana) se muestran en las Tablas 26 y 27.

Tabla 26

Anticuerpo	Promedio del peso del tumor (g)	% de disminución del peso del tumor	Promedio de crecimiento del tumor (mm ³)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc	0,626 ± 0,156	-	356 ± 93	-
Control I (Ab)	0,347 ± 0,093	45	250 ± 145	30
H2M742N	0,407 ± 0,076	35	220 ± 102	38
H2M743N	0,372 ± 0,122	41	179 ± 169	50

10

Tabla 27

Anticuerpo	Promedio del peso del tumor (g)	% de disminución del peso del tumor	Promedio de crecimiento del tumor (mm ³)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc	0,552 ± 0,211	-	473 ± 202	-
H1M749N	0,383 ± 0,275	31	220 ± 261	54
H1M750N	0,348 ± 0,128	37	227 ± 195	52

15

COLO 205 (Línea de células de adenocarcinoma colorrectal humano) En resumen, 2x10⁶ células COLO 205 en 100 µl de medio libre de suero se inyectaron subcutáneamente en el flanco de ratones desnudos machos NCr de 6-8 semanas de edad (Taconic, Hudson, NY). Una vez que los volúmenes del tumor alcanzaron una media de aproximadamente 150 mm³, se distribuyeron los ratones al azar en grupos para tra-

tamiento con anticuerpo o con proteína Fc. Se administró a los ratones de cada grupo de tratamiento un anticuerpo anti-Ang-2 o proteína Fc a una concentración de 4 mg/kg mediante una inyección intraperitoneal dos veces por semana durante aproximadamente dos semanas. Se midieron los volúmenes del tumor dos veces por semana a lo largo del experimento y se tomaron los pesos del tumor después de la escisión de los tumores a la conclusión del experimento. Los promedios (media +/- desviación típica) del peso y del crecimiento del tumor se calcularon para cada grupo de tratamiento. El “promedio de crecimiento del tumor” representa el crecimiento medio desde la iniciación del tiempo de tratamiento (cuando los tumores eran de aproximadamente 150 mm³). Los porcentajes de disminución del peso y del crecimiento del tumor se calcularon en comparación con las medidas de la proteína Fc. Los resultados se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28

Anticuerpo	Promedio del peso del tumor (g)	% de disminución del peso del tumor	Promedio de crecimiento del tumor (mm ³)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc	0,847 ± 0,180	-	731 ± 249	-
Control I (Ab)	0,503 ± 0,090	41	367 ± 121	50
Control II (Pb)	0,608 ± 0,085	28	492 ± 82	33
H1M724N	0,531 ± 0,103	37	336 ± 125	54
H2M742N	0,576 ± 0,057	32	427 ± 92	42
H2M744N	0,491 ± 0,051	42	409 ± 162	44
H1M749N	0,603 ± 0,142	29	449 ± 169	39

Se llevó a cabo un experimento similar para evaluar el efecto de H1H685P, en particular, sobre el crecimiento tumoral de COLO 205. En resumen, 2x10⁶ células COLO 205 en 100 µl de medio libre de suero se implantaron subcutáneamente en el flanco de la pata trasera derecha de ratones machos SCID CB17 de 9-11 semanas de edad. Una vez que los tumores alcanzaron ~ 125 mm³, se distribuyeron los ratones al azar en 5 grupos (n = 7-8 ratones/grupo) y se trataron dos veces por semana con proteína Fc (15 mg/kg), H1H685P (5 o 25 mg/kg) o Control II (5 o 25 mg/kg) durante un periodo de 19 días. Se midieron los volúmenes del tumor dos veces por semana a lo largo del experimento y se tomaron los pesos del tumor después de escisión de los tumores al final del experimento. Se calcularon para cada grupo los promedios del peso y crecimiento del tumor desde el comienzo del tratamiento. Los porcentajes de disminución del peso

y del crecimiento del tumor se calcularon en comparación con el grupo control Fc. Los resultados se muestran en la Tabla 29.

5

Tabla 29

Anticuerpo	Concentración de anticuerpo	Promedio del peso del tumor (g)	% de disminución del peso del tumor	Promedio de crecimiento del tumor (mm ³)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc	25 mg/kg	0,800 ± 0,108	-	675 ± 93	-
Control II (Pb)	5 mg/kg	0,481 ± 0,091	40	288 ± 85	57
Control II (Pb)	25 mg/kg	0,393 ± 0,136	51	267 ± 155	60
H1H685P	5 mg/kg	0,458 ± 0,125	43	370 ± 114	45
H1H685P	25 mg/kg	0,430 ± 0,139	46	295 ± 160	56

Como con el modelo de tumor de ratón PC3, varios de los anticuerpos de la invención, incluyendo H1H685P, presentaron actividades anti-tumorales sustanciales en el modelo de ratón de COLO 205 que fueron al menos equivalentes a las actividades anti-tumorales presentadas por las moléculas control.

Ejemplo 10. Inhibición del crecimiento del tumor y perfusión mediante una combinación de un anticuerpo anti-Ang-2 y un inhibidor de VEGF

Para determinar el efecto de combinar un anticuerpo anti-Ang-2 con un inhibidor de VEGF sobre el crecimiento de los xenotrasplantes de COLO 205, se implantaron 2 x 10⁶ células subcutáneamente en el flanco de la pata trasera derecha de ratones hembras SCID de 6-8 semanas de edad. Una vez que los tumores alcanzaron un volumen medio de ~350 mm³, se distribuyeron los ratones al azar en 4 grupos (n = 6 ratones/grupo) y se trataron con: proteína Fc humana (7,5 mg/kg), H1H685P (5 mg/kg), VEGF Trap (véase el documento US 7.087.411) (2,5 mg/kg) o la combinación de H1H685P + VEGF Trap. Se administró a los ratones un total de 3 dosis a lo largo de 10 días de tratamiento. Se midieron los volúmenes del tumor dos veces por semana a lo largo del experimento. Se calcularon para cada grupo de tratamiento los promedios del peso y del crecimiento del tumor desde el comienzo del tratamiento (media +/- desviación típica). El porcentaje de disminución del crecimiento del tumor se calculó en comparación con el grupo control Fc. Los resultados se muestran en la Tabla 30. Nótese que en los grupos de VEGF Trap y en los grupos H1H685P + VEGF Trap el promedio de tamaño del tumor fue más pequeño al final del tratamiento que al comienzo, esto es, se observó la regresión del tumor.

Tabla 30

Anticuerpo	Promedio de crecimiento del tumor (mm ³)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc	366 ± 65	-
H1H685P	74 ± 77	80
VEGF Trap	- 62 ± 44	117
H1H685P + VEGF Trap	- 221 ± 131	160

5 Los resultados de este experimento demuestran que la combinación de H1H685P + VEGF Trap produce una disminución del crecimiento del tumor que es superior al porcentaje de disminución del crecimiento del tumor causado por cualquiera de los componentes solo.

10 Para proporcionar pruebas adicionales de la eficacia de la combinación, se evaluó el efecto de la combinación de H1H685P + VEGF Trap sobre el crecimiento de tumores MMT. Se implantaron 0,5 x 10⁶ células MMT subcutáneamente en el flanco de la pata trasera derecha de ratones hembras SCID de 6-8 semanas de edad. Una vez que los tumores alcanzaron un volumen medio de ~400 mm³, se distribuyeron los ratones al azar en 4 grupos (n = 11 ratones/grupo) y se trataron con: proteína Fc humana (17,5
15 mg/kg), H1H685P (12,5 mg/kg), VEGF Trap (5 mg/kg) o la combinación de H1H685P + VEGF Trap. Se administraron a los grupos de Fc y de H1H685P, 3 dosis a lo largo de 9 días. A los grupos de VEGF Trap y de combinación se les administraron 4 dosis a lo largo de 12 días. Se midieron los volúmenes del tumor dos veces por semana a lo largo del experimento y se tomaron los pesos del tumor después de escisión de los tumores
20 al final del experimento (debido a su gran tamaño, los tumores de los grupos de Fc y de H1H685P se recogieron 3 días antes que los tumores de los grupos de VEGF Trap y de combinación). Se calcularon para cada grupo los promedios (media +/- desviación típica) del crecimiento del tumor desde el comienzo del tratamiento y del peso del tumor. Los porcentajes de disminución del peso y del crecimiento del tumor se calcularon en comparación con el grupo control Fc. Los resultados se muestran en la Ta-
25 bla 31.

Tabla 31

Anticuerpo	Promedio del peso del tumor (g)	% de disminución del peso del tumor	Promedio de crecimiento del tumor (mm ³)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc	1,591 ± 0,265	-	1337 ± 273	-
H1H685P	1,409 ± 0,314	11	1135 ± 306	15
VEGF Trap	0,889 ± 0,141	44	536 ± 179	60
H1H685P + VEGF Trap	0,599 ± 0,066	62	215 ± 92	84

Estos resultados confirman el mayor efecto de inhibición del tumor de H1H685P + VEGF Trap en relación con los tratamientos con un único agente.

5 Para determinar si la combinación de H1H685P + VEGF Trap tiene un efecto mayor sobre la función de los vasos del tumor que los agentes individuales, se utilizó un micro-ultrasonidos (sistema de imagen VisualSonics' Vevo 770) para evaluar los cambios en la perfusión del tumor. Se dejaron crecer tumores COLO 205 hasta ~125 mm³ y se trataron entonces los ratones durante 24 horas con H1H685P, VEGF Trap o

10 la combinación de ambos agentes. Después del tratamiento, se determinó la perfusión de los vasos del tumor basándose en la adquisición de la imagen 2D por micro-ultrasonidos mejorada por contraste y análisis de una curva de "lavado interno", que representa la cantidad de agente de contraste que entra en el tumor. Se calculó para cada grupo el promedio (media +/- desviación típica) de la perfusión del tumor. El por-

15 centaje de disminución se calculó en comparación con el grupo control Fc. Los resultados se muestran en la Tabla 32.

Tabla 32

Anticuerpo	Perfusión relativa del tumor	% de disminución de la perfusión del tumor
Proteína Fc	8,09 ± 2,16	-
H1H685P	6,32 ± 2,81	22
VEGF Trap	6,99 ± 1,36	14
H1H685P + VEGF Trap	2,46 ± 0,34	70

20 De forma consistente con el mejor efecto del tratamiento con la combinación en perfusión, la tinción con anti-CD31 de las secciones del tumor demostró un efecto más potente de la combinación sobre la densidad de los vasos sanguíneos del tumor (no se muestran los datos). El aumento del efecto de la combinación de H1H685P + VEGF

Trap sobre la función de la vasculatura del tumor proporciona una posible explicación de los mejores efectos de la terapia de combinación sobre el crecimiento del tumor.

Ejemplo 11. Inhibición del crecimiento del tumor por una combinación de un anticuerpo anti-Ang-2 y un agente quimioterapéutico

Para analizar el efecto de H1H685P en combinación con un agente quimioterapéutico sobre el crecimiento del tumor, se implantaron $2,5 \times 10^6$ células tumorales CO-LO 205 subcutáneamente en el flanco de la pata trasera derecha de ratones machos SCID de 8-9 semanas de edad. Una vez que los tumores alcanzaron un volumen medio de $\sim 150 \text{ mm}^3$ (día 17 después de la implantación), se distribuyeron los ratones al azar en 4 grupos ($n = 5$ ratones/grupo) y se trataron como sigue: el primer grupo se trató sc con 15 mg/kg de hFc e intraperitonealmente (ip) con vehículo 5-FU; el segundo grupo se trató sc con 15 mg/kg de H1H685P; el tercer grupo se trató ip con 75mg/kg de 5-FU; el cuarto grupo se trató con la combinación de 15 mg/kg H1H685P sc más 75 mg/kg de 5-FU ip. Los ratones recibieron un total de tres tratamientos, administrados cada 3-4 días. Se midieron los volúmenes del tumor dos veces por semana a lo largo del experimento. Se calculó para cada grupo el promedio (media +/- desviación típica) del crecimiento del tumor desde el comienzo del tratamiento hasta el día 38. Se calculó el porcentaje de disminución del crecimiento del tumor en comparación con el grupo control. Los resultados se muestran en la Tabla 33.

Tabla 33

Tratamiento	Promedio de crecimiento del tumor (mm^3)	% de disminución del crecimiento del tumor
Proteína Fc + vehículo 5-FU	574 ± 110	-
H1H685P	405 ± 80	29
5-FU	313 ± 60	45
H1H685P + 5-FU	175 ± 78	70

Los resultados de este experimento muestran que la combinación de H1H685P y 5-FU causó una mayor disminución en el crecimiento del tumor que cualquiera de los agentes administrados por separado.

Ejemplo 12. Los anticuerpos anti-Ang-2 atenúan la angiogénesis ocular *in vivo*

En este ejemplo, se evaluaron los efectos de anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados sobre la vascularización retiniana en un modelo de ratón.

En un conjunto de experimentos se utilizaron ratones de tipo natural. En otro conjunto, se utilizaron ratones que expresan una Ang-2 humana en lugar de la Ang-2 natural de ratón (denominados "ratones con hu-Ang-2"). Los ratones de dos días de edad (P2) fueron inyectados subcutáneamente o con control Fc o con anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados a una dosis de 12,5 mg/kg. Tres días más tarde (el P5), se sacrificaron los animales, y se extirparon los globos oculares y se fijaron en PFA al 4 % durante 30 minutos. Se diseccionaron las retinas, se tiñeron con lectina-1 *Griffonia simplicifolia* durante 3 horas o durante toda la noche a 4 °C para visualizar la vasculatura, y se montaron sobre portas de microscopio. Se tomaron imágenes utilizando una cámara de microscopio Nikon Eclipse 80i y se analizaron utilizando software Adobe Photoshop CS3, Fovea 4.0, y Scion 1.63.

Se midieron las áreas de la retina cubiertas con vasculatura superficial y se utilizaron como una lectura de la actividad del anticuerpo. La reducción del tamaño de las áreas vasculares en los ratones tratados con anticuerpo en comparación con los controles tratados con Fc se presenta en la Tabla 34. El porcentaje de reducción del área vascular refleja la potencia anti-angiogénica del anticuerpo. (N/D = no determinada)

Tabla 34

% de reducción del área vascular en relación con el control Fc

Anticuerpo	Ratones naturales	Ratones con hAng-2
H1H685P	39,7	N/D
H1H690P	30,7	41,5
H1H691P	30,4	N/D
H1H696P	31,1	N/D
H1H724N	32,2	33,2
H1H744N	35,8	50,5
Control I (Ab)	26,9	35,6

Como se muestra en este ejemplo, los anticuerpos anti-Ang-2 seleccionados de la presente invención inhibieron sustancialmente la angiogénesis ocular *in vivo*, reflejando de este modo el probable potencial anti-angiogénico de estos anticuerpos en otros contextos terapéuticos.

Ejemplo 13. Aminoácidos de la Ang-2 importantes para la unión del anticuerpo

Para caracterizar adicionalmente la unión entre la hAng2 y los mAbs anti-hAng2 de la invención, se generaron siete proteínas variantes hAng2-FD-mFc, conteniendo cada una, una mutación en un solo punto. Los aminoácidos seleccionados para mutación se basaron en la diferencia de secuencia entre hAng-2 y hAng-1 en la región que interactúa con hTie-2 (Figura 1). En particular, los aminoácidos dentro del dominio tipo fibrinógeno (FD) de la Ang-2 que se cree que interactúan con Tie-2 basándose en el análisis de estructura cristalina, pero que difieren del correspondiente aminoácido en la Ang-1, fueron mutados individualmente al correspondiente resto hAng-1. Los resultados de este ejemplo indican los restos aminoácidos de hAng-2 con los que interactúan los anticuerpos de unión preferencial a la Ang-2. Esto es, si un resto o restos particulares de hAng-2 se cambian al correspondiente resto de hAng-1, y la unión de un anticuerpo de unión preferencial a Ang-2 está sustancialmente reducida, entonces se puede sacar la conclusión de que el anticuerpo interactúa con dicho resto o restos particulares de hAng-2.

En este experimento, cada una de las siete proteínas mutantes hAng-2FD-mFc se capturaron (~147-283 RU) sobre una superficie anti-ratón-Fc creada mediante el acoplamiento químico directo a un chip BIAcore™. Entonces se inyectó cada anticuerpo de Ang-2 (o peptidocuerpo, según el caso) a 100 nM sobre la superficie de la proteína capturada hAng-2FD marcada con mFc a un caudal de 50 µl/min durante 180 segundos, y la disociación de la hAng2-FD-mFc variante y el anticuerpo se monitorizó en tiempo real durante 20 min a 25 °C. Los resultados se resumen en las Tablas 35a – 35d y en la Figura 3.

Tabla 35a

Aminoácidos de hAng-2 mutados ^[1]	H1H685P			H1H744N		
	RU	K _D (M)	T ½ (min)	RU	K _D (M)	T ½ (min)
WT ^[2]	210,70	2,23E-11	1988	213	3,98E-11	904
S-417-I	127,65	3,05E-11	1809	127	5,12E-11	1590
K-432-N	152,68	1,40E-11	4468	137	4,87E-11	1690
I-434-M	235,95	1,79E-11	3600	213	3,18E-11	2589
N-467-G	152,25	9,38E-12	6762	139	7,72E-11	1011
F-469-L	101,16	1,38E-08	4	180	1,95E-10	237
Y-475-H	181,53	1,96E-10	289	247	3,06E-10	136
S-480-P	161,13	2,05E-10	289	228	2,25E-11	2129

Tabla 35b

Aminoácidos de hAng-2 mutados ^[1]	Control I (Ab)			Control II (Pb)		
	RU	K _D (M)	T ½ (min)	RU	K _D (M)	T ½ (min)
WT ^[2]	195,25	4,69E-10	54,33	67,44	4,29E-10	39,86
S-417-I	142,96	5,79E-10	32,81	49,99	1,88E-10	36,38
K-432-N	189,69	3,49E-10	51,75	63,21	1,39E-10	42,34
I-434-M	282,10	4,64E-10	48,80	89,15	1,36E-10	57,09
N-467-G	180,90	4,61E-10	44,66	60,94	1,54E-10	46,97
F-469-L	173,01	1,05E-09	25,13	46,73	2,40E-10	36,20
Y-475-H	170,05	1,15E-08	1,85	74,79	1,40E-10	54,12
S-480-P	181,32	2,98E-09	13,36	71,90	1,79E-10	45,45

Tabla 35c

Aminoácidos de hAng-2 mutados ^[1]	Control III (Pb)			Control V (Ab)		
	RU	K _D (M)	T ½ (min)	RU	K _D (M)	T ½ (min)
WT ^[2]	80,33	2,07E-11	170,03	214,48	7,97E-10	48,43
S-417-I	57,13	5,31E-11	114,81	126,45	2,40E-09	29,17
K-432-N	79,22	2,88E-11	200,94	149,14	8,48E-10	75,59
I-434-M	116,22	2,15E-10	62,77	214,75	2,23E-09	31,76
N-467-G	74,64	8,90E-11	109,07	146,77	1,11E-09	55,66
F-469-L	72,66	2,74E-10	66,11	131,96	1,37E-08	1,46
Y-475-H	76,21	6,87E-09	4,11	260,93	2,66E-10	93,22
S-480-P	77,93	2,78E-09	11,69	177,10	3,47E-09	10,33

5

Tabla 35d

Aminoácidos de hAng-2 mutados ^[1]	Control negativo (anticuerpo irrelevante)		
	RU	K _D (M)	T ½ (min)
WT ^[2]	0,81	N/B	N/B
S-417-I	-1,21	N/B	N/B
K-432-N	-0,38	N/B	N/B
I-434-M	-1,31	N/B	N/B
N-467-G	-1,09	N/B	N/B
F-469-L	0,32	N/B	N/B
Y-475-H	-0,20	N/B	N/B
S-480-P	-0,52	N/B	N/B

[1] La numeración del aminoácido se basa en la numeración de aminoácidos de la SEQ ID NO:518.

[2] WT = construcción Ang-2FD-mFc de tipo natural.

N/B = no se observa ninguna unión.

Para los fines de la presente invención, un anticuerpo anti-Ang-2 se considera que interactúa con un resto aminoácido de Ang-2 particular si, cuando el resto es mutado al correspondiente resto de Ang-1, el $T_{1/2}$ de disociación es al menos 5 veces inferior al $T_{1/2}$ de disociación observado para la construcción de tipo natural en las condiciones experimentales usadas en este ejemplo. A la vista de esta definición, el anticuerpo H1H685P parece ser el único entre los anticuerpos ensayados que interactúa con F469, Y475 y S480. Puesto que el H1H685P también es único debido a su fuerte unión preferencial con la Ang-2 sobre la Ang-1, se puede sacar la conclusión de que F469, Y475 y S480 comprenden un epítipo que hace posible la distinción inmunológica entre Ang-2 y Ang-1. Los otros anticuerpos/peptidocuerpos ensayados en este experimento parece que interactúan como máximo con uno o dos de estos restos; esto es, H1H744N y Control I interactúan con Y475; Control III interactúa con Y475 y S480; y Control V interactúa con F469. De manera interesante, Control II, que se demostró que bloqueaba la unión tanto de la Ang-1 como de la Ang-2 al Tie-2 con igual potencia, no interactúa con ninguno de los aminoácidos específicos de la Ang-2 identificados en este experimento.

La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en esta memoria. De hecho, diferentes modificaciones de la invención en adición a las descritas aquí quedarán claras para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. La intención es que tales modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano aislado o un fragmento del mismo de unión al antígeno, que se une específicamente a la angiopoyetina-2 humana (hAng-2) pero que no se une sustancialmente a la hAng-1.
- 5 2. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno se une a un epítipo de hAng-2 (SEQ ID NO:518) que comprende al menos un aminoácido seleccionado de F-469, Y-475, y S-480.
- 10 3. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno se une a un epítipo de hAng-2 que comprende los aminoácidos F-469, Y-475, y S-480.
- 15 4. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno se une a hAng-2 con una K_D inferior a aproximadamente 80 pM, inferior a aproximadamente 40 pM, inferior a aproximadamente 20 pM, o inferior a aproximadamente 10 pM, cuando se mide en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.
- 20 5. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno se une a hAng-1 con una K_D superior a aproximadamente 1 nM, superior a aproximadamente 10 nM, superior a aproximadamente 50 nM, o superior a aproximadamente 100 nM, cuando se mide en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.
- 25 6. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno no presenta ninguna unión a hAng-1 cuando se ensaya en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.
- 30 7. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 2, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno: (a) se une a un epítipo de hAng-2 que comprende los aminoácidos F-469, Y-475, y S-480; (b) se une a hAng-2 con una K_D inferior a aproximadamente 80 pM cuando se mide en un ensayo de resonancia de plasmón superficial; y (c) no presenta ninguna unión a hAng-1 cuando se ensaya en un ensayo de resonancia de plasmón superficial.
- 35 8. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende las regiones determinantes de la complementariedad (las CDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18, y las CDR de una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20.

9. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 8, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende una cadena pesada CDR-1 (HCDR1) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:4, una HCDR-2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6, una HCDR-3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8, una cadena ligera CDR-1 (LCDR-1) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12, una LCDR-2 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:14, y una LCDR-3 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:16.
10. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20.
11. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno bloquea la unión de hAng-2 a hTie-2 pero no bloquea sustancialmente la unión de hAng-1 a hTie-2.
12. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende las regiones determinantes de la complementariedad (las CDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18, y las CDR de una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 o 13, que comprende además un antagonista de VEGF.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que el antagonista de VEGF se selecciona de un anticuerpo anti-VEGF, un inhibidor de quinasa de moléculas pequeñas del receptor VEGF y una proteína de fusión inhibidora de VEGF.
16. Un anticuerpo humano aislado o un fragmento del mismo de unión al antígeno que se une al mismo epítipo de hAng-2 que un anticuerpo que comprende las regiones determinantes de la complementariedad (las CDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18, y las CDR de una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20.

17. Un anticuerpo humano aislado o un fragmento del mismo de unión al antígeno que compite por la unión a hAng-2 con un anticuerpo que comprende las regiones determinantes de la complementariedad (las CDR) de una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18, y
5 las CDR de una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20.

18. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 16 a 17, para uso en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor.

10 19. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 16 a 17, para uso en el tratamiento de un paciente que tiene hipertensión, diabetes, asma, septicemia, enfermedad renal, edema o una enfermedad ocular.

15 20. El uso del anticuerpo aislado o del fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 16 a 17, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente que tiene un tumor.

21. El uso del anticuerpo aislado o del fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 16 a 17, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente que tiene hipertensión, diabetes, asma,
20 septicemia, enfermedad renal, edema o una enfermedad ocular.

22. Un método para tratar un tumor, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo de unión al antígeno como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 16 a 17.

23. Un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de hipertensión, diabetes, asma, septicemia, enfermedad renal, edema y enfermedad ocular,
25 comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesite tal tratamiento un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo de unión al antígeno como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o 16 a 17.

RESUMEN

La presente invención proporciona anticuerpos que se unen a la angiopoyetina-2 (Ang-2) y métodos para el uso de los mismos. Según ciertas realizaciones de la invención, los anticuerpos son anticuerpos humanos completos que se unen a la Ang-2 humana. Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con una o más actividades biológicas de la Ang-2 incluyendo la angiogénesis.

* = aminoácidos de hAng-2 que se ha demostrado que interactúan con Tie-2 por análisis de estructura cristalina.

▲ = aminoácidos que difieren entre hAng-2 y hAng-1 y que corresponden a los restos aminoácidos que interactúan con Tie-2

83

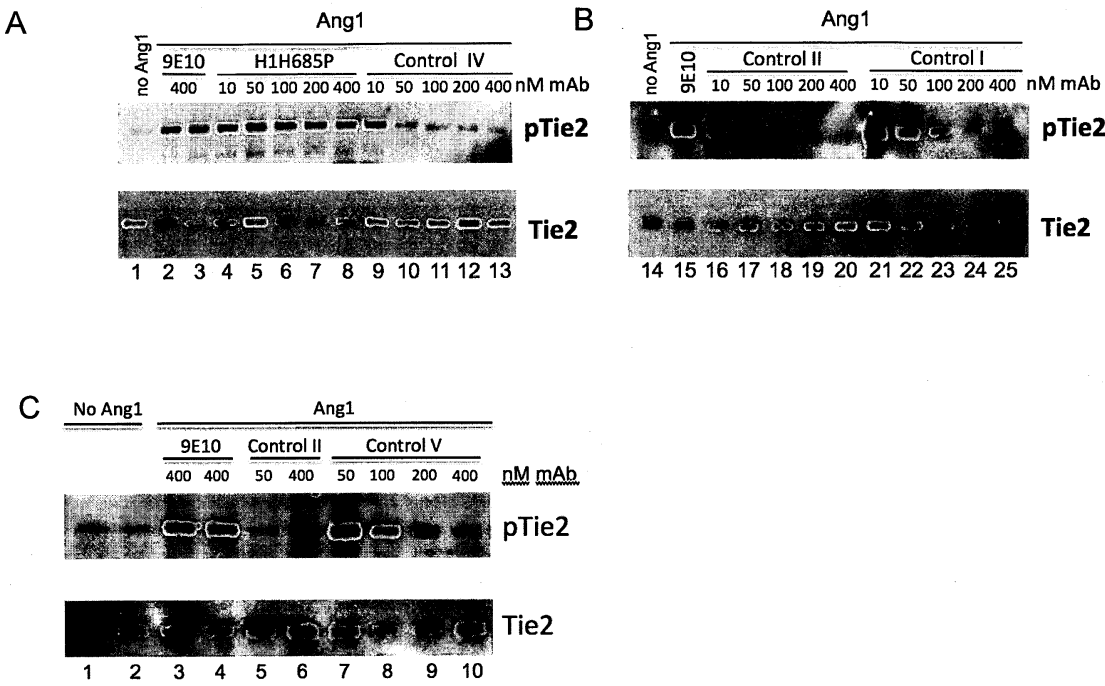


Figura 2

87

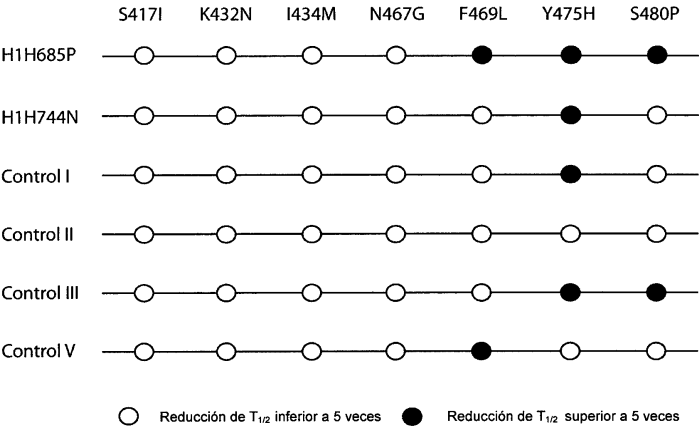


Figura 3

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos humanos de alta afinidad para la Angiopoyetina-2 humana

<130> 6200A WO

<140> Pendiente de asignar

<141> Presentado con esta

<150> 61/229,418

<151> 2009-07-29

<150> 61/295,194

<151> 2010-01-15

<160> 531

<170> FastSEQ para versión de Windows 4.0

<210> 1

<211> 366

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 1

caggtgcagc	tggtgcagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	cggggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	agctacgaca	tacactgggt	ccgtcaagct	120
acaggaaaag	gtctggagtg	ggtctcagct	attggctctg	ctggtgacac	atactatcca	180
ggctccgtga	agggccgatt	caccatctcc	agagaaaatg	ccaagaactc	cttgtatctt	240
caaatgaaca	gcctgagagc	cggggacacg	gctgtgtatt	actgtgcaag	aggtttgatt	300
acgtttgggg	ggcttatcgc	cccgtttgac	tactggggcc	aggaaccct	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 2

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 2

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

<210> 3

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 3

ggattcacct tcagtagcta cgac

24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp

1

5

<210> 5

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 5

attggtcctg ctggtgacac a

21

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 6

Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr

1

5

<210> 7

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 7

gcaagagggtt tgattacgtt tggggggcctt atcgccccgt ttgactac

48

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 8

Ala Arg Gly Leu Ile Thr Phe Gly Gly Leu Ile Ala Pro Phe Asp Tyr

1

5

10

15

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

<220>
<223> sintética

<400> 9
gacatccagt tgacccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cattatgata actcacaaac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

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

<220>
<223> sintética

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

<210> 11
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 11
cagagtgtta gcagcaccta c 21

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 12
Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 13
ggtgcatcc

9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 14
Gly Ala Ser
1

<210> 15
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 15
cagcattatg ataactcaca aacg

24

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 16
Gln His Tyr Asp Asn Ser Gln Thr
1 5

<210> 17
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 17
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tacactgggt ccgtcaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggtttgatt 300
acgttttggg ggcttatcgc cccgtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgct 360
tcctca 366

<210> 18
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 18

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

<210> 19

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 19

gaaattgtgt	tgacgcagtc	tccaggcacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgtagc	agcacctact	tagcctggta	ccagcagaaa	120
cctggccagg	ctcccaggct	cctcatctat	ggtgcatcca	gcagggccac	tggcatccca	180
gacaggttca	gtggcagtg	gtctgggaca	gacttcactc	tcaccatcag	cagactggag	240
cctgaagatt	ttgcagtga	ttactgtcag	cattatgata	actcacaac	gttcggccaa	300
gggaccaag	tggaatcaa	a				321

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 20

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

<210> 21

<211> 366

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 21

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaataaaca gcctgagagc cgggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggttttgatt 300
acgtttgggg ggcttatcgc cccgtttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 22
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 22
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Leu Ile Thr Phe Gly Gly Leu Ile Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 23
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cattatgata actcaciaaac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 24
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Thr
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65					70					75					80
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Tyr	Asp	Asn	Ser	Gln
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 25
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 25
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc ttgggttcagc ctgggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attactggga gtgggtgatac cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgctc 360
tcttca 366

<210> 26
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 26
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 27
ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 28
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 29
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 29
attactggga gtggtgatac caca 24

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 30
Ile Thr Gly Ser Gly Asp Thr Thr
1 5

<210> 31
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 31
gcgaaagatt ttcttgacta cagtacctac cttgcttttg atctc 45

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 32
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu
1 5 10 15

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

<220>
<223> sintética

<400> 33
gacatccaga tgaccagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttaa cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct cagctatgat gcacttaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaatcaa acga 324

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

<220>
<223> sintética

<400> 34
Asp Ile Gln Met 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 Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ser
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 Arg
100 105

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 35
cagagtgtta gcagctac 18

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 36
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 37
gatgcatct 9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 38
Asp Ala Ser
1

<210> 39
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 39
cagcagcgta gcaactggcc gctcact 27

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 40
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 41
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 41
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggttcagc ctgggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attactggga gtggtgatac cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 366
tcttca 366

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

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

<220>
 <223> sintética

<400> 43
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctacttaa cctgggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct cagctatgat gcatctaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 44
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 44
 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 Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ser
 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> 45
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 45
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactggga gtgggtgatac cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
 cttgactaca gtacctacct tgctttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
 tcttca 366

<210> 46
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 46
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Thr Gly Ser Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

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

<220>
 <223> sintética

<400> 47
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatctaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggagagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

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

<220>
 <223> sintética

<400> 48
 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 Arg 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> 49
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 49
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgggtga cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctcaggac acggccttgt attactgtgc aaaagcttac 300
ggtgactact actactttta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 50
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 50
Gln 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 Asp 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 Gln Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 51
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 52
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 53

attagttgga atagtgggtga cata 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 54
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asp Ile
1 5

<210> 55
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 55
gcaaaagctt acggtgacta ctactacttt tacggtatgg acgtc 45

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 56
Ala Lys Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

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

<220>
<223> sintética

<400> 57
gacatcgtga tgaccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt agtgcattca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaaaag tggatatcaa acga 324

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

<220>
<223> sintética

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

100

<220>
<223> sintética

```
<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<400> 60
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<220>
<223> sintética

```
<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

```
<400> 62
Ser Ala Ser
1
```

<220>
<223> sintética

15

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 64
Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 65
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 65
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtgcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgggtga cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctcaggac acggccttgt attactgtgc aaaagcttac 300
ggtgactact actactttta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcc 363

<210> 66
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 66
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 Asp 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 Gln Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

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

<220>
<223> sintética

<400> 67
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt agtgcattcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 68
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Phe Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 364
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 69
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagtggga atagtggatga cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagcttac 300
ggtgactact actactttta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcct 364

<210> 70
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 70
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly 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 Asp 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 Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

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

<220>
<223> sintética

<400> 71
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcattcca gcagggccac tggcatccca 180
gacagggttca gtggcagtgg gtctggggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

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

<220>
<223> sintética

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

<210> 73
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 73
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggttcagc ctgggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagtggga gtggtgtgtac cacttactac 180
gcagactccg tggagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgctttttgat ctctggggcc aaggggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 74
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 74

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

<210> 75

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 75

ggattcacct ttagcagcta tgcc

24

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 76

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala
1				5			

<210> 77

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 77

attagtggga gtggtggtac cact

24

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 78

Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr
1				5			

<210> 79
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 79
gcgaaagatt ttcttgacta cagtacctac cttgcttttg atctc 45

<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 80
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 81
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 81
gacatccaga tgaccacgac tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaacttgtc gggcgagtca ggggtattag agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 82
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 83
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 83
caggggtatta gcagctgg

18

<210> 84
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 84
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 85
gctgcatcc

9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 86
Ala Ala Ser
1

<210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 87
caacaggcta acagtttccc tcggacg

27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 88
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 89

<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 89
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggttcagc ctgggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcc tggagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagtggga gtgggtggtac cacttactac 180
gcagactccg tggagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccggtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 90
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

<210> 91
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 91
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 92
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 93
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 93
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggga gtggtggtac cacttactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccggtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgctttttgat ctctgggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 94
<211> 122
<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 Gly			
20	25	30	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
35	40	45	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
50	55	60	
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
65	70	75	80
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
85	90	95	
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
100	105	110	
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp			
115	120		
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			

<210> 95
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 95
gacatccaga tgaccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

```

atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

```

<210> 96
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 96

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

<210> 97
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 97

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
gactacgctg caccctgaa aggagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
gatggcgtag cagctcgtta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

```

<210> 98
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 98

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

Tyr Cys Thr Thr Asp Gly Val Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> sintética

<400> 99
ggattcactt tcagtaacgc ctgg 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 100
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp
1 5

<210> 101
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 101
attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 30

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 102
Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 103
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 103
accacagatg gcgtagcagc tcgttacttt gactac 36

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 104
Thr Thr Asp Gly Val Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

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

<220>
<223> sintética

<400> 105
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

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

<220>
<223> sintética

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

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

<220>
<223> sintética

<400> 107
cagagtatta gtagctgg 18

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

<220>
<223> sintética

<400> 108
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 109
aaggcgtct 9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 110
Lys Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 111
caacagtata atagttattc tcggacg 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 112
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 113
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 113
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtaaagc ctgggggggct ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
gactacgctg caccogtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
gatggcgtag cagctcggtta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 114
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

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

<220>
<223> sintética

<400> 115
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
<223> sintética

<400> 116
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 117
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 117
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
 gactacgctg caccctgtaa aggacagatt accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
 ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
 gatggcgtag cagctcgtaa ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 118
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

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

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

<220>
 <223> sintética

<400> 119
 gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgcttagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

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

<220>
 <223> sintética

<400> 120

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

<210> 121
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 121
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atgtggtatg atgaaactaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatagt 300
 ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 122
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 122
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Met Trp Tyr Asp Glu Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

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

<220>
 <223> sintética

<400> 123

ggattcacct tcagtagcta tggc 24

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

<220>
<223> sintética

<400> 124
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

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

<220>
<223> sintética

<400> 125
atgtggtatg atgaaactaa taaa 24

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

<220>
<223> sintética

<400> 126
Met Trp Tyr Asp Glu Thr Asn Lys
1 5

<210> 127
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 127
gcgagatata gtggctacga ggactactac cacggtatgg acgtc 45

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 128
Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 129
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 129
gccatccaga tgacccagtc tccagccacc ccgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggc gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tataataact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaacg a 321

<210> 130
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 130
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Pro Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile 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 His Tyr Asn Asn Trp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 131
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 131
cagagtatta gcagcaac 18

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 132
Gln Ser Ile Ser Ser Asn
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 133
ggtgcatcc 9

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 134
Gly Ala Ser
1

<210> 135
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 135
cagcactata ataactggat cacc 24

<210> 136
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

<210> 137
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 137
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atgtggtatg atgaaactaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatagt 300
ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tcc 363

<210> 138
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 138
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

<210> 139
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 139
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ccgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tataataact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaa 318

<210> 140
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 140	
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Pro Ser Val Ser Pro Gly	
1 5 10 15	
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile 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 His Tyr Asn Asn Trp Ile Thr	
85 90 95	
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	
100 105	

<210> 141
<211> 364
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 141
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atgtggtatg atgaaactaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatgt 300
ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360

<210> 142
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 142
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Met Trp Tyr Asp Glu Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 143
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 143
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtattagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tataataact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac 319

<210> 144
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 144
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 Ile 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 His Tyr Asn Asn Trp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 145
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300
gactacggtg acttctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 146
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Gln 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 Tyr
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 Tyr Thr Gly Arg 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 Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 147
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 147
ggattcacct tcaagtgacta ctac 24

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 148
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 149

<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 149
attagttata ctggtaggac cata 24

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 150
Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Ile
1 5

<210> 151
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 151
gcgagagata cggactacgg tgacttcttt gactac 36

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 152
Ala Arg Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 153
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 153
gccatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 154
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 154
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 155
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 155
cagggcatta gcaattat 18

<210> 156
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 156
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 157
gctgcatcc 9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 158
Ala Ala Ser
1

<210> 159
<211> 27

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 159
caacagtata atagttaccc gctcact

27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 160
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 161
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 161
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgacag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300
gactacggtg acttctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 162
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 162
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 Tyr
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 Tyr Thr Gly Arg 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 Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 163
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 163
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggcattagc aattatcttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 164
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

<210> 165
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 165
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300
gactacggtg acttctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 166
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 166
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 Tyr
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 Tyr Thr Gly Arg 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	Asp	Thr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Phe	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
			100					105					110				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115														

<210> 167
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaacttgct gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 168
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 169
caggtgcagc tggtgcagtc ggggggagac gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240
ctccaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt actcctgtgc gagagatttt 300
agtatatcat ctgcgcactt tgactatttg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 170
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 170
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Ser Ile Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 171
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 171
ggattcacct tcagtagtta tggc 24

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 172
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 173
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 173
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 174
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 175
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 175
gcgagagatt ttagtatatc atctcgccac tttgactat 39

<210> 176
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 176
Ala Arg Asp Phe Ser Ile Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 177
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 177
gacatccaga tgaccagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccttca 180
cagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatattt acccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa acga 324

<210> 178
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gln Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 179
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 179
caggccatta acaattat 18

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 180
Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 181
gctacatcc 9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 182
Ala Thr Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 183
caacagtatt atatttaccc gatcacc 27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 184
Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 185
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 185
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggagac gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240
ctccaaatga acagccctgag agtcgaggac acggctgtgt actcctgtgc gagagatttt 300
agtatatcat ctgcgcactt tgactattgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 186
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

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

<220>
<223> sintética

<400> 187
gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgctc gggcgagtca ggccattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccttca 180
cagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatattt acccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

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

<220>
<223> sintética

<400> 188
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gln Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 189
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 189
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatttt 300
 agtatatcat ctgccactt tgactattgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 190
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

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

<220>
<223> sintética

<400> 191
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatattt acccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 192
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 193
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 193
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt ttacagtgg ttatggagct tttgatattt ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 194
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 194
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 195
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 196
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 196
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 197
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 197
aaatgggatg atggaagtaa taaa 24

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 198
Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 199
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 199

gcgagagaag gcccttacga tttttacagt ggttatggag cttttgatat c 51

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 200
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
1 5 10 15
Ile

<210> 201
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 201
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 202
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 203
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 203
cagggcatta gcaattat 18

<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 204
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 205
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 205
gctgcatcc

9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 206
Ala Ala Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 207
caacagtata atagttaccc tcggacg

27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 208
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 209
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 209
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt ttacagtggt ttatggagct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 210
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 210
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 211
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

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

<220>
<223> sintética

<400> 212
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 213
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 213
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt ttacagtgg ttatggagct ttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 214
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 214
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> sintética

<400> 215
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

<210> 216

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

<210> 217
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 217
gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt ttacagtgg ttatggagct tttgatattc ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 218
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

<210> 219

<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 219
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 220
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 221
aaatgggatg atggaagtaa taaa 24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 222
Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 223
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 223
gcgagagaag gcccttacga tttttacagt ggttatggag cttttgatat c 51

<210> 224
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 224
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
1 5 10 15

Ile

<210> 225
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 225
gacatccagt tgaccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gtcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 226
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 226
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 227
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 227
cagagtgtta gcagcagcta c 21

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 228
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 229
ggtgcatcc 9

<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 230
Gly Ala Ser
1

<210> 231
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 231
cagcagtatg gtagctcact cact 24

<210> 232
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 232
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 233
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 233
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt tttacagtgg ttatggagct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 234
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

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

<210> 235
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 235
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

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

<220>
<223> sintética

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

<210> 237
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 237
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt ttacagtggt ttatggagct ttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 238
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 238
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 239
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 239
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tgagatcaa ac 322

<210> 240
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 240
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

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

<210> 241
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 241
gaggtgcaat tgggtggagtc gggggggaggc ttggtaaggc cggggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggccag attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
gactacgctg caccctgtaa aggcagattc accgtctcaa gagatgattc agaaaatacg 240
ctgtttctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 242
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 242
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gln Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ile Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asp Ser Glu Asn Thr
65 70 75 80
Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Ala Gly Asn Trp Asn Tyr Val Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

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

<220>
<223> sintética

<400> 243
ggattcactt tcactaacgc ctgg 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala Trp
1 5

<210> 245
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 245
attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 30

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 246
Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ile
1 5 10

<210> 247
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 247
gcggggaact ggaactacgt ggactttgac tac 33

<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 248
Ala Gly Asn Trp Asn Tyr Val Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 249
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 249
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcoct gatctatgct gcatccagtt tgcaagggtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctttcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 250
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 250
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 251
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 251
caggacatta gaaatgat 18

<210> 252
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 252
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 253
gctgcatcc 9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 254
Ala Ala Ser
1

<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 255
ctacagcata atagttaccc tttcact 27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 256
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 257
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 257
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggttaaggc cggggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggccag attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
gactacgctg cacccgtaga aggcagattc accgtctcaa gagatgattc agaaaatacg 240
ctgtttctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 258
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 258
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gln Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ile Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asp Ser Glu Asn Thr
65 70 75 80

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

<210> 259
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 259
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaagggtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctttcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

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

<220>
<223> sintética

<400> 260
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 261
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 261
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
gactacgtg caccctgtaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 262
<211> 120
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 262

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

<210> 263

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 263

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	ggacattaga	aatgatttag	gctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagcgct	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	ggccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagaa	ttcactctca	caatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtctacag	cataatagtt	accctttcac	tttcggccct	300
gggaccaaaag	tgatatcaa	ac				322

<210> 264

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 264

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

<210> 265

<211> 375

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 265
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagaactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt aactatggca tgcaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attctaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtac gagagagggg 300
ctcgattttt ggagtgggta ttaccctaac tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 266
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 266
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Glu Gly Leu Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe
100 105 110
Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 267
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 267
ggattcacc tcagtaacta tggc 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 268
Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr Gly
1 5

<210> 269
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

```

<220>
<223> sintética

<400> 269
atatggcatg atggaagtaa taca 24

<210> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 270
Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr
1 5

<210> 271
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 271
acgagagagg ggctcgattt ttggagtggg tattacccta actggttcga cccc 54

<210> 272
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 272
Thr Arg Glu Gly Leu Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe
1 5 10 15
Asp Pro

<210> 273
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 273
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccaatt tgcaagggtg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cagcttatta ctgtctacag cataaatattt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tgagatcaa a 321

<210> 274
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

```

<400> 274
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 275
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 275
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 276
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 276
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 277
gctgcatcc 9

<210> 278
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 278
Ala Ala Ser
1

<210> 279
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 279
ctacagcata atatttaccc gctcact 27

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 280
Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 281
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 281
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attctaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtac gagagagggg 300
ctcgattttt ggagtgggta ttaccctaac tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgctc cctca 375

<210> 282
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 282
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Glu Gly Leu Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe
100 105 110
Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 283
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 283
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccaatt tgcaagggtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cagcttatta ctgtctacag cataatatatt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 284
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 284
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 285
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 285
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtac gagagagggg 300
ctcgattttt ggagtgggta ttaccctaac tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 286
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 286
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50						55						60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Thr	Arg	Glu	Gly	Leu	Asp	Phe	Trp	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Asn	Trp	Phe	
			100					105					110			
Asp	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125				

<210> 287
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 287
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatatatt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 288
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 289
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 289
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttagt aaatattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggagggg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatacttt 180
ctggactctg tgaagggccg cttcaccatt tccagagaca acgccaagga tttattgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
ggatatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 290
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 290
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys Tyr Phe Leu Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Leu Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 291
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 291
ggattcacct ttagtaaata ttgg

24

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 292
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Trp
1 5

<210> 293
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 293
ataaaggaag atggaaatga aaaa

24

<210> 294
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 294
Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys
1 5

<210> 295
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 295
gtgagagatc gaggtataga agtggctggc ccctttgact ac 42

<210> 296
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 296
Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 297
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 297
gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgttgggga cagagtcacc 60
gtcacttgcc gggccagtc gactattatt aattggttg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctctaag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccattagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataataggt attggacgtt cggccaaggg 300
accatgggtgg aaatcaaa 318

<210> 298
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 298
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Met Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 299
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 299
cagactatta ttaattgg

18

<210> 300
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 300
Gln Thr Ile Ile Asn Trp
1 5

<210> 301
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 301
aaggcgtct

9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 302
Lys Ala Ser
1

<210> 303
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 303
caacagtata ataggtattg gacg

24

<210> 304
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 304
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
1 5

<210> 305
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 305
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagac ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttttagt aaatattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggggagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatacttt 180
ctggactctg tgaagggccg cttcaccatt tccagagaca acgccaagga tttattgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
ggtatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 306
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 306
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys Tyr Phe Leu Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Leu Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 307
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 307
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctggtgggga cagagtcacc 60
gtcacttgcc gggccagtc gactattatt aattggttg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaaactcct gatctctaag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccattagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataataggt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aatcaaa 318

<210> 308
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 308
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 309
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 309
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt aaatattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
ggtatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 310
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 310
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys Tyr Tyr Val 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
Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 311
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 311
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gactattatt aattgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactotca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataataggt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaac 319

<210> 312
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 312
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 313
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 313
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cgcagggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaatttaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaga 300
gagagtggat acagttatgg ttttgactac tggggccagg gaaccctggc caccgtctcc 360
tca 363

<210> 314
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 314
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 315
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 315
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 316
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 317
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 317
atatggtatg atgaatttaa taaa 24

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 318
Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys
1 5

<210> 319
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 319

gcgagagaga gagagagtgg atacagttat ggTTTTgact ac 42

<210> 320
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 320
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 321
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 321
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccgggtca gagtggttag agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggtcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 322
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 322
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 Gly 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 Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 323
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 323
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 324
<211> 6

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 324
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 325
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 325
ggtgcggtcc 9

<210> 326
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 326
Gly Ala Ser
1

<210> 327
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 327
cagcagtata ataactggtg gacg 24

<210> 328
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 328
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Trp Thr
1 5

<210> 329
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 329
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60

```

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaatttaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaga 300
gagagtggat acagttatgg ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

```

<210> 330
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

```

<400> 330
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
          65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
          100          105          110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 331
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

```

<400> 331
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccgggtca gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

```

<210> 332
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

```

<400> 332
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 Gly 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 Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 333
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 333
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaatttaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaga 300
gagagtggat acagttatgg ttttgactac tgggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 334
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 334
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 335
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 335
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaagg 300
accaagggtg aaatcaaac 319

<210> 336
<211> 106
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 336
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 Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 337
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 337
cagggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaattatga cacaaattat 180
gcacagaaga tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcgat 300
ttctggatta attattccta ctactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 338
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 338
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr 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 Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Ile
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr 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 Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 339
<211> 24
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 339
ggttacacct ttaccaccta tagt 24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 340
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Ser
1 5

<210> 341
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 341
atcagcgctt acaattatga caca 24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 342
Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr
1 5

<210> 343
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 343
gcgagaggcg atttctggat taattattcc tactactact acggtgtgga cgtc 54

<210> 344
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 344
Ala Arg Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
1 5 10 15
Asp Val

<210> 345
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 345
gacattgtga tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca tccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactccc 300
atgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 346
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 346
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ile Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 347
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 347
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 348
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 348
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 349
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 349
ttgggttct 9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 350
Leu Gly Ser
1

<210> 351
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 351
atgcaagctc tacaaactcc catgtacact 30

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 352
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr
1 5 10

<210> 353
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 353
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaattatga cacaaattat 180
gcacagaaga tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcgat 300
ttctggatta attattccta ctactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 354
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 354
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr 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 Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Ile
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr 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 Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 355
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 355
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca tccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccc 300
atgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 356
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 356
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ile Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 357
<211> 373
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 357

```
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatagta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaattatga cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcgat 300
ttctggatta attattccta ctactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 358

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 358

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

<210> 359

<211> 340

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 359

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccc 300
atgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac 340
```

<210> 360

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 360

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
```

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

<210> 361
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 361
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaga agttattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
ggtatagcag aagctggtcc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 362
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 362
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val 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 Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 363
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 363
ggattcgcct ttagaagtta ttgg

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 364
Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr Trp
1 5

<210> 365
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 365
atacagcaag atggaaatga taaa 24

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 366
Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys
1 5

<210> 367
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 367
gcgagagata ccggtatagc agaagctggc ccttttgact ac 42

<210> 368
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 368
Ala Arg Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 369
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 369
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
atcacttgcc gggccagtc gactattatt agctgggtgg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcggtt attggacggtt cggccaaggg 300
accaaggttg aaatcaaaa 318

<210> 370
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 370
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 371
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 371
cagactatta ttagctgg 18

<210> 372
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 372
Gln Thr Ile Ile Ser Trp
1 5

<210> 373
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 373
aaggcgtct 9

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 374
Lys Ala Ser
1

<210> 375
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 375
caacagtata atcgttattg gacg 24

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 376
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
1 5

<210> 377
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 377
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaga agttattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
ggatatagcag aagctggtcc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 378
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 378
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 379
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 379
gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
atcacttgcc gggccagtca gactattatt agctggttgg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggtctct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcgtt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 380
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 380
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 381
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 381
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaga agttattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
ggtatagcag aagctggtcc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 382
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 382
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val 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 Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 383
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 383
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gactattatt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcggt attggacgtt cggccaagg 300
accaaggtgg aaatcaaac 319

<210> 384
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 384
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 385
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 385
gacgtgcaac tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt cacctttaga aactatgtca tgatctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtaata gtggtggtac tacacactac 180
acagactccg tgaagggccg gttcaccatt tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
ctgcaaatta acagtctgcg agccgaggat acggccgtct attactgtgc gaagggctac 300
ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 386
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 386
Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30
Val Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr His Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp
100 105 110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 387
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 387
ggattcacct ttagaaacta tgtc 24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 388
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Val
1 5

<210> 389

<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 389
attagtaata gtggtggtac taca 24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 390
Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 391
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 391
gcgaagggt acttagacac atctctgatt gaggggaact ggttcgaccc c 51

<210> 392
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 392
Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp
1 5 10 15
Pro

<210> 393
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 393
aatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttgaattgg 120
ttcctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaagtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaacatc 240
aacagagtgg aggctgagga tgttggaatt tatttctgca tgcagactct acaaactccc 300
ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 394
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 394
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile
65 70 75 80
Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Met Gln Thr
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 395
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 395
cagagcctcc tacatagtaa tggattcaac tat 33

<210> 396
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 396
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr
1 5 10

<210> 397
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 397
ttgggttct 9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 398
Leu Gly Ser
1

<210> 399
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 399
atgcagactc tacaaactcc cctcact 27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 400
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 401
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 401
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt cacctttaga aactatgtca tgatctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtaata gtggtggtac tacacactac 180
acagactccg tgaagggccg gttcaccatt tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
ctgcaaatta acagtctgcg agccgaggat acggccgtct attactgtgc gaagggctac 300
ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 402
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 402
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30
Val Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr His Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp
100 105 110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 403

<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 403
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttgaattgg 120
ttcctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggtcc ctgacaagtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaacatc 240
aacagagtgg aggctgagga tgttggaatt tatttctgca tgcagactct acaaactccc 300
ctcactttcg gcggaggac caagtgagg atcaaaa 336

<210> 404
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 404
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile
65 70 75 80
Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Met Gln Thr
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 405
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 405
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga aactatgtca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagt ggtctcagct attagtaata gtggtggtac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaagggctac 300
ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 406
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 406
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr

ctgcaactga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggatcta 300
acggatattg tacttatggg gtatgtcgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 410
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 410
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Leu Thr Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Val Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 411
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 411
ggattcacct ttaggaagta tgcc 24

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 412
Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr Ala
1 5

<210> 413
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 413
attagtgtta gtggtggtaa caca 24

<210> 414
<211> 8
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 414

Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 415

<211> 45

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 415

gcgaaggatc taacggatat tgtacttatg gtgtatgtcg actac 45

<210> 416

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 416

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

<210> 417

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 417

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattgac aggtggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcac cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tgccgttcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 418

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 418

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

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

<210> 419
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 419
caggatattg acaggtgg 18

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 420
Gln Asp Ile Asp Arg Trp
1 5

<210> 421
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 421
gctgcatcc 9

<210> 422
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 422
Ala Ala Ser
1

<210> 423
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 423
caacaggcta acagtttgcc gttcact 27

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 424
Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 425
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 425
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagg aagtatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtgtta gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaactga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggatcta 300
acggatattg tacttatggt gtatgtcgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 426
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 426
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Leu Thr Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Val Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 427
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 427
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattgac aggtggtag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcac cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tgccgttcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 428
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 428
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Arg Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 429
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 429
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagg aagtatgccg tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgtta gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggatcta 300
acggatattg tacttatggt gtatgtcgac tactggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 430
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 430
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Leu Thr Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Val Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 431
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 431
gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattgac aggtgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tgccgttcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 432
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Arg Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 433
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 433
caggttcaat tggtagagtc tggagttgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga cttctgggta cacttttagc aacaatgggt tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcagcgggt acaatggaaa cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag tacagcctac 240
atggagttga ggactctgag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gagagatcag 300
gactacagta acttccactg gctcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtcgcc 360
tca 363

<210> 434
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 434
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

<210> 435
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 435
 ggttacactt ttagcaacaa tggt

24

<210> 436
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 436
 Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Asn Gly
 1 5

<210> 437
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 437
 atcagcgggtt acaatggaaa caca

24

<210> 438
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 438
 Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr
 1 5

<210> 439
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 439
gcgagagatc aggactacag taacttccac tggctcgacc cc 42

<210> 440
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 440
Ala Arg Asp Gln Asp Tyr Ser Asn Phe His Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 441
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 441
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatt 60
atcacttgtc gggcgagtc gggctcttagt agttggctag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagctcct gatccattct gcatccagtt tgcaaactgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcgctctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg gaacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgcctcac ttctggcgagg 300
gggaccaggg tggagatcaa a 321

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 442
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
His Ser Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ala Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 443
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 443

caggggtctta gtagttgg

18

<210> 444

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 444

Gln Gly Leu Ser Ser Trp

1 5

<210> 445

<211> 9

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 445

tctgcatcc

9

<210> 446

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 446

Ser Ala Ser

1

<210> 447

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 447

caacaggcta acagtttccc gtcact

27

<210> 448

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 448

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 449

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

108

<223> sintética

<400> 449

```
cagggttcagc tgggtgcagtc tggagttgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga cttctgggta cacttttagc aacaatgggt tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcagcgggt acaatggaaa cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacccatg accacagaca catccacgag tacagcctac 240
atggagttga ggactctgag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gagagatcag 300
gactacagta acttccactg gctcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363
```

<210> 450

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 450

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

<210> 451

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 451

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatt 60
atcacttgtc gggcgagtc gggctcttagt agttggctag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagctcct gatccattct gcatccagtt tgcaaaactgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcgctctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg gaacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgcctcac tttcggcggg 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
```

<210> 452

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 452

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

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

<210> 453
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 453
 cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacttttagc aacaatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggaaa cacaaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
 gactacagta acttccactg gctcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 454
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 454
 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 Ser Asn Asn
 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 Ser Gly 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 Gln Asp Tyr Ser Asn Phe His Trp Leu Asp Pro Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 455
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 455
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcgagtca gggcttagt agttggtag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gtaacagtt tcccgcctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 456
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 456
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 457
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 457
caggtgaagt tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagagtc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gttggcaatt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgagt attactgtgt gagagatgcg 300
agtatagcat ctcgtttctt ggactattgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 458
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 458
Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 459
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 459
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 460
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 461
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 461
atatggtatg atggagataa taaa 24

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 462
Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Lys
1 5

<210> 463
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 463
gtgagagatg cgagtatagc atctcgtttc ttggactat 39

<210> 464
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 464

Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 465
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 465
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgactca ggacattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttt caacttatta ctgtcaacag tatcatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 466
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ser Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 467
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 467
caggacatta acaattat 18

<210> 468
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 468
Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
1 5

<210> 469
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 469
gctacatcc

9

<210> 470
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 470
Ala Thr Ser
1

<210> 471
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 471
caacagtatc atagttaccc gctcact

27

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 472
Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 473
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 473
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagagtc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gttggcaatt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgagt attactgtgt gagagatgcg 300
agtatagcat ctcgtttctt ggactatttg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 474
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 474
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 475
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 475
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgactca ggacattaac aattatntag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttt caacttatta ctgtcaacag tatcatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 476
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 476
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ser Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 477
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 477
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatgcg 300
agtatagcat ctcgtttcctt ggactattgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 478
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 478
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 479
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 479
gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggacattaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatcatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tgagatcaa ac 322

<210> 480
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 480
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

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

```
<210> 481
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> sintética

<400> 481						
gaggtgcaac	tgttgagatc	tgggggagac	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctgaatt	cacctttagc	ggctatgccca	tgagctgggt	cgcagggt	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggtctcagtg	attcgtggta	gtggtgataa	cacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcagcatc	tccagagaca	attccaagaa	cacactgtat	240
ctgcaaata	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gagagtgtat	300
tacgattttt	gggaaggggc	ttttgataac	tggggccaag	ggacaatggt	caccgtctct	360
tca						363

```
<210> 482
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> sintética

<400> 482															
Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Glu	Phe	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Val	Ile	Arg	Gly	Ser	Gly	Asp	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Ser	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Val	Tyr	Tyr	Asp	Phe	Trp	Glu	Gly	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

```
<210> 483
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> sintética

<400> 483
gaattcacct ttaqcggcta tgcc

24

```
<210> 484
<211> 8
<212> PRT
```

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 484

Glu Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Ala
1 5

<210> 485

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 485

attcgtggta gtggtgataa caca

24

<210> 486

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 486

Ile Arg Gly Ser Gly Asp Asn Thr
1 5

<210> 487

<211> 42

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 487

gcgagagtgt attacgattt ttgggaaggg gcttttgata tc

42

<210> 488

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 488

Ala Arg Val Tyr Tyr Asp Phe Trp Glu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 489

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 489

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggattagc acctggtag cctggatatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctcg ccatcagcgg cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 490
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 490
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 491
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 491
cagggtatta gcacctgg 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 492
Gln Gly Ile Ser Thr Trp
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 493
gctgcaacc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 494
Ala Ala Thr
1

<210> 495
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 495
caacaggcta acaatttccc gtacact 27

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 496
Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 497
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 497
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgaatt caccttttagc ggctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtg attcgtggta gtggtgataa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcagcatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgtat 300
tacgattttt gggaaggggc ttttgatatac tggggccaag ggacaatggc caccgtctct 360
tca 363

<210> 498
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 498
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Arg Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Tyr Tyr Asp Phe Trp Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 499
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 499
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtc gggattagc acctggtag cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctcg ccatcagcgg cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 500
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 500
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 501
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 501
gagggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgaatt caccttttagc ggctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attcgtggta gtggtgataa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgtat 300
tacgattttt gggaaggggc ttttgatatac tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
tca 363

<210> 502
<211> 121
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 502

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

<210> 503

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 503

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcttct	gtgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgagtc	gggtattagc	acctggttag	cctgggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctatgct	gcaaccagtt	tgcaaagtgg	ggccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ctatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttacta	ttgtcaacag	gctaacaatt	tcccgtacac	ttttggccag	300
gggaccaagc	tgagatcaa	ac				322

<210> 504

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 504

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

<210> 505

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 505

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagaactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt cacccttcagt gcctatggca tgcactgggt cccccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaggat 300
acctctatgg ttctctttga ctactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

```

<210> 506

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 506

```

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

```

<210> 507

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 507

ggattcacct tcagtgccta tggc

24

<210> 508

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 508

```

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Gly
 1          5

```

<210> 509

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 509
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 510
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 511
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 511
gcgagagagg atacctctat ggttctcttt gactac 36

<210> 512
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 512
Ala Arg Glu Asp Thr Ser Met Val Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 513
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 513
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaggat 300
acctctatgg ttctctttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 514
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 514
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

<210> 515
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 515
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggat 300
acctctatgg ttctctttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 516
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 516
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asp Thr Ser Met Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 517
<211> 1488
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 517
atgtggcaga ttgttttctt tactctgagc tgtgatcttg tcttggccgc agcctataac 60

```

aacttttcgga agagcatgga cagcatagga aagaagcaat atcagggtcca gcatgggtcc 120
tgcagctaca ctttcctcct gccagagatg gacaactgcc gctcttcctc cagcccctac 180
gtgtccaatg ctgtgcagag ggacgcgccg ctggaatagc atgactcggg gcagaggctg 240
caagtgtctg agaacatcat ggaaaacaac actcagtggc taatgaagct tgagaattat 300
atccaggaca acatgaagaa agaaatggta gagatacagc agaatgcagt acagaaccag 360
acggctgtga tgatagaaat agggacaaac ctgttgaacc aaacagctga gcaaacgcgg 420
aagttaactg atgtggaagc ccaagtatta aatcagacca cgagacttga acttcagctc 480
ttggaacact ccctctcgac aaacaaattg gaaaaacaga ttttggacca gaccagtga 540
ataaacaat tgcaagataa gaacagtttc ctgaaaaaga aggtgctagc tatggaagac 600
aagcacatca tccaactaca gtcaataaaa gaagagaaaag atcagctaca ggtgttagta 660
tccaagcaaa attccatcat tgaagaacta gaaaaaaaaa tagtgactgc cacggtgaat 720
aattcagttc ttcaaaagca gcaacatgat ctcatggaga cagttaataa cttactgact 780
atgatgtcca catcaaactc agctaaggac cccactgttg ctaaagaaga acaaatcagc 840
ttcagagact gtgctgaagt attcaaatca ggacacacca caaatggcat ctacacgtta 900
acattcccta attctacaga agagatcaag gcctactgtg acatggaagc tggaggaggc 960
gggtggacaa ttattcagcg acgtgaggat ggacgcgttg attttcagag gacttggaaa 1020
gaatataaag tgggatttgg taacccttca ggagaatatt ggctgggaaa tgagtttgtt 1080
tcgcaactga ctaatcagca acgctatgtg cttaaaatac accttaaaga ctgggaaggg 1140
aatgaggctt actcattgta tgaacatttc tatctctcaa gtgaagaact caattatagg 1200
attcacctta aaggacttac agggacagcc ggcaaaataa gcagcatcag ccaaccagga 1260
aatgatttta gcacaaagga tggagacaac gacaaatgta tttgcaaagt ttcacaaatg 1320
ctaacaggag gctggtggtt tgatgcatgt ggtccttcca acttgaacgg aatgtactat 1380
ccacagaggc agaacacaaa taagttcaac ggcattaaat ggtactactg gaaaggctca 1440
ggctattcgc tcaaggccac aacctgatg atccgaccag cagatttc 1488

```

<210> 518
 <211> 496
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 518

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

		275					280				285					
Lys	Ser	Gly	His	Thr	Thr	Asn	Gly	Ile	Tyr	Thr	Leu	Thr	Phe	Pro	Asn	
	290					295					300					
Ser	Thr	Glu	Glu	Ile	Lys	Ala	Tyr	Cys	Asp	Met	Glu	Ala	Gly	Gly	Gly	
305					310				315						320	
Gly	Trp	Thr	Ile	Ile	Gln	Arg	Arg	Glu	Asp	Gly	Ser	Val	Asp	Phe	Gln	
			325					330						335		
Arg	Thr	Trp	Lys	Glu	Tyr	Lys	Val	Gly	Phe	Gly	Asn	Pro	Ser	Gly	Glu	
		340					345						350			
Tyr	Trp	Leu	Gly	Asn	Glu	Phe	Val	Ser	Gln	Leu	Thr	Asn	Gln	Gln	Arg	
	355						360					365				
Tyr	Val	Leu	Lys	Ile	His	Leu	Lys	Asp	Trp	Glu	Gly	Asn	Glu	Ala	Tyr	
	370					375					380					
Ser	Leu	Tyr	Glu	His	Phe	Tyr	Leu	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Tyr	Arg	
385					390					395					400	
Ile	His	Leu	Lys	Gly	Leu	Thr	Gly	Thr	Ala	Gly	Lys	Ile	Ser	Ser	Ile	
			405					410						415		
Ser	Gln	Pro	Gly	Asn	Asp	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Gly	Asp	Asn	Asp	Lys	
		420						425					430			
Cys	Ile	Cys	Lys	Cys	Ser	Gln	Met	Leu	Thr	Gly	Gly	Trp	Trp	Phe	Asp	
	435					440						445				
Ala	Cys	Gly	Pro	Ser	Asn	Leu	Asn	Gly	Met	Tyr	Tyr	Pro	Gln	Arg	Gln	
	450					455					460					
Asn	Thr	Asn	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	Lys	Trp	Tyr	Tyr	Trp	Lys	Gly	Ser	
465					470					475					480	
Gly	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr	Thr	Met	Met	Ile	Arg	Pro	Ala	Asp	Phe	
			485					490						495		

<210> 519
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 519

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

<210> 520

<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 520
Arg Asp Cys Ala Glu Ile Phe Lys Ser Gly Leu Thr Thr Ser Gly Ile
1 5 10 15
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
20 25 30
Asp Met Asp Val Gly Gly Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln His Arg Glu
35 40 45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Glu Gly
50 55 60
Phe Gly Ser Pro Leu Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65 70 75 80
Gln Leu Thr Gly Gln His Arg Tyr Val Leu Lys Ile Gln Leu Lys Asp
85 90 95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala His Ser Leu Tyr Asp His Phe Tyr Leu Ala
100 105 110
Gly Glu Glu Ser Asn Tyr Arg Ile His Leu Thr Gly Leu Thr Gly Thr
115 120 125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Ser Asp Phe Ser Thr
130 135 140
Lys Asp Ser Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145 150 155 160
Ser Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
165 170 175
Gln Tyr Tyr Pro Gln Lys Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
180 185 190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
195 200 205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe
210 215

<210> 521
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 521
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Val
1 5 10 15
Tyr Thr Leu Thr Leu Pro Asn Ser Thr Glu Glu Val Lys Ala Tyr Cys
20 25 30
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
35 40 45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
50 55 60
Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65 70 75 80
Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp
85 90 95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser
100 105 110
Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr
115 120 125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
130 135 140
Lys Asp Ala Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145 150 155 160
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
165 170 175

Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
180 185 190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Gly Thr Thr Met
195 200 205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe
210 215

<210> 522
<211> 674
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 522
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile
1 5 10 15
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
20 25 30
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
35 40 45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
50 55 60
Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65 70 75 80
Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp
85 90 95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser
100 105 110
Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr
115 120 125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
130 135 140
Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145 150 155 160
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
165 170 175
Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
180 185 190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
195 200 205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe Gly Gly Pro Gly Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro Arg Asp Cys Ala Glu
450 455 460
Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile Tyr Thr Leu Thr Phe
465 470 475 480
Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys Asp Met Glu Ala Gly
485 490 495
Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Glu Asp Gly Ser Val Asp
500 505 510
Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly Phe Gly Asn Pro Ser
515 520 525
Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser Gln Leu Thr Asn Gln
530 535 540
Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp Trp Glu Gly Asn Glu
545 550 555 560
Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser Ser Glu Glu Leu Asn
565 570 575
Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr Ala Gly Lys Ile Ser
580 585 590
Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr Lys Asp Gly Asp Asn
595 600 605
Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu Thr Gly Gly Trp Trp
610 615 620
Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly Met Tyr Tyr Pro Gln
625 630 635 640
Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys Trp Tyr Tyr Trp Lys
645 650 655
Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met Met Ile Arg Pro Ala
660 665 670
Asp Phe

<210> 523
<211> 663
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 523
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile
1 5 10 15
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
20 25 30
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
35 40 45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
50 55 60
Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65 70 75 80
Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp
85 90 95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser
100 105 110
Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr
115 120 125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
130 135 140
Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145 150 155 160
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
165 170 175
Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
180 185 190

Trp	Tyr	Tyr	Trp	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr	Thr	Met
				195			200					205			
Met	Ile	Arg	Pro	Ala	Asp	Phe	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro
	210					215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu
				245					250					255	
Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro
			260					265					270		
Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala
	275						280					285			
Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr
				325					330					335	
Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu
			340					345					350		
Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys
			355				360					365			
Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn
	370					375					380				
Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp
385					390					395					400
Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys
				405					410					415	
Asn	Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly
			420					425					430		
Leu	His	Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	Gly	Lys
		435					440					445			
Arg	Asp	Cys	Ala	Glu	Val	Phe	Lys	Ser	Gly	His	Thr	Thr	Asn	Gly	Ile
	450					455					460				
Tyr	Thr	Leu	Thr	Phe	Pro	Asn	Ser	Thr	Glu	Glu	Ile	Lys	Ala	Tyr	Cys
465					470					475					480
Asp	Met	Glu	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Trp	Thr	Ile	Ile	Gln	Arg	Arg	Glu
				485					490					495	
Asp	Gly	Ser	Val	Asp	Phe	Gln	Arg	Thr	Trp	Lys	Glu	Tyr	Lys	Val	Gly
			500					505					510		
Phe	Gly	Asn	Pro	Ser	Gly	Glu	Tyr	Trp	Leu	Gly	Asn	Glu	Phe	Val	Ser
	515						520					525			
Gln	Leu	Thr	Asn	Gln	Gln	Arg	Tyr	Val	Leu	Lys	Ile	His	Leu	Lys	Asp
	530					535					540				
Trp	Glu	Gly	Asn	Glu	Ala	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Glu	His	Phe	Tyr	Leu	Ser
545					550					555					560
Ser	Glu	Glu	Leu	Asn	Tyr	Arg	Ile	His	Leu	Lys	Gly	Leu	Thr	Gly	Thr
				565					570					575	
Ala	Gly	Lys	Ile	Ser	Ser	Ile	Ser	Gln	Pro	Gly	Asn	Asp	Phe	Ser	Thr
			580					585				590			
Lys	Asp	Gly	Asp	Asn	Asp	Lys	Cys	Ile	Cys	Lys	Cys	Ser	Gln	Met	Leu
	595					600						605			
Thr	Gly	Gly	Trp	Trp	Phe	Asp	Ala	Cys	Gly	Pro	Ser	Asn	Leu	Asn	Gly
	610				615						620				
Met	Tyr	Tyr	Pro	Gln	Arg	Gln	Asn	Thr	Asn	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile	Lys
625					630					635					640
Trp	Tyr	Tyr	Trp	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr	Thr	Met
				645					650					655	
Met	Ile	Arg	Pro	Ala	Asp	Phe									
			660												

<210> 524

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

```

<400> 524
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile
1      5      10      15
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
20      25      30
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
35      40      45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
50      55      60
Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65      70      75      80
Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp
85      90      95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser
100     105     110
Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr
115     120     125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
130     135     140
Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145     150     155     160
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
165     170     175
Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
180     185     190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
195     200     205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro
210     215     220
Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225     230     235     240
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
245     250     255
Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
260     265     270
Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
275     280     285
Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val
290     295     300
Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
305     310     315     320
Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr
325     330     335
Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu
340     345     350
Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys
355     360     365
Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn
370     375     380
Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp
385     390     395     400
Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
405     410     415
Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
420     425     430
Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435     440     445

```

```

<210> 525
<211> 981
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

```

```

<220>
<223> sintética

```

```

<400> 525

```

Met Asp Ser Leu Ala Ser Leu Val Leu Cys Gly Val Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Gly Thr Val Glu Gly Ala Met Asp Leu Ile Leu Ile Asn Ser Leu
20 25 30
Pro Leu Val Ser Asp Ala Glu Thr Ser Leu Thr Cys Ile Ala Ser Gly
35 40 45
Trp Arg Pro His Glu Pro Ile Thr Ile Gly Arg Asp Phe Glu Ala Leu
50 55 60
Met Asn Gln His Gln Asp Pro Leu Glu Val Thr Gln Asp Val Thr Arg
65 70 75 80
Glu Trp Ala Lys Lys Val Val Trp Lys Arg Glu Lys Ala Ser Lys Ile
85 90 95
Asn Gly Ala Tyr Phe Cys Glu Gly Arg Val Arg Gly Glu Ala Ile Arg
100 105 110
Ile Arg Thr Met Lys Met Arg Gln Gln Ala Ser Phe Leu Pro Ala Thr
115 120 125
Leu Thr Met Thr Val Asp Lys Gly Asp Asn Val Asn Ile Ser Phe Lys
130 135 140
Lys Val Leu Ile Lys Glu Glu Asp Ala Val Ile Tyr Lys Asn Gly Ser
145 150 155 160
Phe Ile His Ser Val Pro Arg His Glu Val Pro Asp Ile Leu Glu Val
165 170 175
His Leu Pro His Ala Gln Pro Gln Asp Ala Gly Val Tyr Ser Ala Arg
180 185 190
Tyr Ile Gly Gly Asn Leu Phe Thr Ser Ala Phe Thr Arg Leu Ile Val
195 200 205
Arg Arg Cys Glu Ala Gln Lys Trp Gly Pro Glu Cys Asn His Leu Cys
210 215 220
Thr Ala Cys Met Asn Asn Gly Val Cys His Glu Asp Thr Gly Glu Cys
225 230 235 240
Ile Cys Pro Pro Gly Phe Met Gly Arg Thr Cys Glu Lys Ala Cys Glu
245 250 255
Leu His Thr Phe Gly Arg Thr Cys Lys Glu Arg Cys Ser Gly Gln Glu
260 265 270
Gly Cys Lys Ser Tyr Val Phe Cys Leu Pro Asp Pro Tyr Gly Cys Ser
275 280 285
Cys Ala Thr Gly Trp Lys Gly Leu Gln Cys Asn Glu Ala Cys His Pro
290 295 300
Gly Phe Tyr Gly Pro Asp Cys Lys Leu Arg Cys Ser Cys Asn Asn Gly
305 310 315 320
Glu Met Cys Asp Arg Phe Gln Gly Cys Leu Cys Ser Pro Gly Trp Gln
325 330 335
Gly Leu Gln Cys Glu Arg Glu Gly Ile Pro Arg Met Thr Pro Lys Ile
340 345 350
Val Asp Leu Pro Asp His Ile Glu Val Asn Ser Gly Lys Phe Asn Pro
355 360 365
Ile Cys Lys Ala Ser Gly Trp Pro Leu Pro Thr Asn Glu Glu Met Thr
370 375 380
Leu Val Lys Pro Asp Gly Thr Val Leu His Pro Lys Asp Phe Asn His
385 390 395 400
Thr Asp His Phe Ser Val Ala Ile Phe Thr Ile His Arg Ile Leu Pro
405 410 415
Pro Asp Ser Gly Val Trp Val Cys Ser Val Asn Thr Val Ala Gly Met
420 425 430
Val Glu Lys Pro Phe Asn Ile Ser Val Lys Val Leu Pro Lys Pro Leu
435 440 445
Asn Ala Pro Asn Val Ile Asp Thr Gly His Asn Phe Ala Val Ile Asn
450 455 460
Ile Ser Ser Glu Pro Tyr Phe Gly Asp Gly Pro Ile Lys Ser Lys Lys
465 470 475 480
Leu Leu Tyr Lys Pro Val Asn His Tyr Glu Ala Trp Gln His Ile Gln
485 490 495
Val Thr Asn Glu Ile Val Thr Leu Asn Tyr Leu Glu Pro Arg Thr Glu
500 505 510
Tyr Glu Leu Cys Val Gln Leu Val Arg Arg Gly Glu Gly Gly Glu Gly
515 520 525
His Pro Gly Pro Val Arg Arg Phe Thr Thr Ala Ser Ile Gly Leu Pro
530 535 540
Pro Pro Arg Gly Leu Asn Leu Leu Pro Lys Ser Gln Thr Thr Leu Asn

545					550					555				560
Leu	Thr	Trp	Gln	Pro	Ile	Phe	Pro	Ser	Ser	Glu	Asp	Asp	Phe	Tyr Val
				565					570					575
Glu	Val	Glu	Arg	Arg	Ser	Val	Gln	Lys	Ser	Asp	Gln	Gln	Asn	Ile Lys
			580					585					590	
Val	Pro	Gly	Asn	Leu	Thr	Ser	Val	Leu	Leu	Asn	Asn	Leu	His	Pro Arg
		595					600					605		
Glu	Gln	Tyr	Val	Val	Arg	Ala	Arg	Val	Asn	Thr	Lys	Ala	Gln	Gly Glu
	610					615					620			
Trp	Ser	Glu	Asp	Leu	Thr	Ala	Trp	Thr	Leu	Ser	Asp	Ile	Leu	Pro Pro
	625				630					635				640
Gln	Pro	Glu	Asn	Ile	Lys	Ile	Ser	Asn	Ile	Thr	His	Ser	Ser	Ala Val
			645						650					655
Ile	Ser	Trp	Thr	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ser	Ser	Ile	Thr Ile
			660					665					670	
Arg	Tyr	Lys	Val	Gln	Gly	Lys	Asn	Glu	Asp	Gln	His	Val	Asp	Val Lys
	675						680					685		
Ile	Lys	Asn	Ala	Thr	Ile	Ile	Gln	Tyr	Gln	Leu	Lys	Gly	Leu	Glu Pro
	690					695					700			
Glu	Thr	Ala	Tyr	Gln	Val	Asp	Ile	Phe	Ala	Glu	Asn	Asn	Ile	Gly Ser
	705				710					715				720
Ser	Asn	Pro	Ala	Phe	Ser	His	Glu	Leu	Val	Thr	Leu	Pro	Glu	Ser Gln
			725						730					735
Ala	Pro	Ala	Asp	Leu	Gly	Gly	Gly	Lys	Gly	Pro	Gly	Glu	Pro	Arg Gly
		740					745					750		
Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn Leu
	755					760						765		
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp Val
	770				775						780			
Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp Val
	785				790					795				800
Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn Val
			805						810				815	
Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn Ser
		820					825						830	
Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp Met
	835					840						845		
Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro Ala
	850				855						860			
Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala Pro
	865				870					875				880
Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln
			885					890					895	
Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile Tyr
			900					905					910	
Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn Thr
	915						920					925		
Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys Leu
	930					935					940			
Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys Ser
	945				950					955				960
Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe Ser
			965					970						975
Arg	Thr	Pro	Gly	Lys										
			980											

<210> 526
 <211> 753
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 526
 Met Asp Ser Leu Ala Ser Leu Val Leu Cys Gly Val Ser Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Ser Gly Thr Val Glu Gly Ala Met Asp Leu Ile Leu Ile Asn Ser Leu

			20				25				30						
Pro	Leu	Val	Ser	Asp	Ala	Glu	Thr	Ser	Leu	Thr	Cys	Ile	Ala	Ser	Gly		
		35					40					45					
Trp	Arg	Pro	His	Glu	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Arg	Asp	Phe	Glu	Ala	Leu		
	50					55					60						
Met	Asn	Gln	His	Gln	Asp	Pro	Leu	Glu	Val	Thr	Gln	Asp	Val	Thr	Arg		
65					70					75					80		
Glu	Trp	Ala	Lys	Lys	Val	Val	Trp	Lys	Arg	Glu	Lys	Ala	Ser	Lys	Ile		
			85						90					95			
Asn	Gly	Ala	Tyr	Phe	Cys	Glu	Gly	Arg	Val	Arg	Gly	Glu	Ala	Ile	Arg		
		100						105					110				
Ile	Arg	Thr	Met	Lys	Met	Arg	Gln	Gln	Ala	Ser	Phe	Leu	Pro	Ala	Thr		
	115						120					125					
Leu	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Gly	Asp	Asn	Val	Asn	Ile	Ser	Phe	Lys		
	130					135					140						
Lys	Val	Leu	Ile	Lys	Glu	Asp	Ala	Val	Ile	Tyr	Lys	Asn	Gly	Ser			
145					150				155					160			
Phe	Ile	His	Ser	Val	Pro	Arg	His	Glu	Val	Pro	Asp	Ile	Leu	Glu	Val		
				165				170						175			
His	Leu	Pro	His	Ala	Gln	Pro	Gln	Asp	Ala	Gly	Val	Tyr	Ser	Ala	Arg		
		180						185					190				
Tyr	Ile	Gly	Gly	Asn	Leu	Phe	Thr	Ser	Ala	Phe	Thr	Arg	Leu	Ile	Val		
	195						200					205					
Arg	Arg	Cys	Glu	Ala	Gln	Lys	Trp	Gly	Pro	Glu	Cys	Asn	His	Leu	Cys		
	210					215					220						
Thr	Ala	Cys	Met	Asn	Asn	Gly	Val	Cys	His	Glu	Asp	Thr	Gly	Glu	Cys		
225				230						235				240			
Ile	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Met	Gly	Arg	Thr	Cys	Glu	Lys	Ala	Cys	Glu		
				245				250						255			
Leu	His	Thr	Phe	Gly	Arg	Thr	Cys	Lys	Glu	Arg	Cys	Ser	Gly	Gln	Glu		
			260					265					270				
Gly	Cys	Lys	Ser	Tyr	Val	Phe	Cys	Leu	Pro	Asp	Pro	Tyr	Gly	Cys	Ser		
	275						280					285					
Cys	Ala	Thr	Gly	Trp	Lys	Gly	Leu	Gln	Cys	Asn	Glu	Ala	Cys	His	Pro		
	290					295					300						
Gly	Phe	Tyr	Gly	Pro	Asp	Cys	Lys	Leu	Arg	Cys	Ser	Cys	Asn	Asn	Gly		
305					310					315					320		
Glu	Met	Cys	Asp	Arg	Phe	Gln	Gly	Cys	Leu	Cys	Ser	Pro	Gly	Trp	Gln		
				325					330					335			
Gly	Leu	Gln	Cys	Glu	Arg	Glu	Gly	Ile	Pro	Arg	Met	Thr	Pro	Lys	Ile		
		340						345					350				
Val	Asp	Leu	Pro	Asp	His	Ile	Glu	Val	Asn	Ser	Gly	Lys	Phe	Asn	Pro		
	355						360					365					
Ile	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Trp	Pro	Leu	Pro	Thr	Asn	Glu	Glu	Met	Thr		
	370					375					380						
Leu	Val	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Val	Leu	His	Pro	Lys	Asp	Phe	Asn	His		
385					390					395					400		
Thr	Asp	His	Phe	Ser	Val	Ala	Ile	Phe	Thr	Ile	His	Arg	Ile	Leu	Pro		
				405					410					415			
Pro	Asp	Ser	Gly	Val	Trp	Val	Cys	Ser	Val	Asn	Thr	Val	Ala	Gly	Met		
			420					425					430				
Val	Glu	Lys	Pro	Phe	Asn	Ile	Ser	Val	Lys	Val	Leu	Pro	Lys	Pro	Leu		
	435						440					445					
Asn	Ala	Pro	Asn	Val	Ile	Asp	Thr	Gly	His	Asn	Phe	Ala	Val	Ile	Asn		
	450					455					460						
Ile	Ser	Ser	Glu	Pro	Tyr	Phe	Gly	Asp	Gly	Pro	Ile	Lys	Ser	Lys	Lys		
465					470					475					480		
Leu	Leu	Tyr	Lys	Pro	Val	Asn	His	Tyr	Glu	Ala	Trp	Gln	His	Ile	Gln		
			485						490					495			
Val	Thr	Asn	Glu	Ile	Val	Thr	Leu	Asn	Tyr	Leu	Glu	Pro	Arg	Thr	Glu		
	500							505					510				
Tyr	Glu	Leu	Cys	Val	Gln	Leu	Val	Arg	Arg	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly		
	515						520					525					
His	Pro	Gly	Pro	Val	Arg	Arg	Phe	Thr	Thr	Ala	Ser	Ile	Gly	Leu	Pro		
	530					535					540						
Pro	Pro	Arg	Gly	Leu	Asn	Leu	Leu	Pro	Lys	Ser	Gln	Thr	Thr	Leu	Asn		
545					550					555					560		
Leu	Thr	Trp	Gln	Pro	Ile	Phe	Pro	Ser	Ser	Glu	Asp	Asp	Phe	Tyr	Val		
				565					570					575			

Glu	Val	Glu	Arg	Arg	Ser	Val	Gln	Lys	Ser	Asp	Gln	Gln	Asn	Ile	Lys
			580					585					590		
Val	Pro	Gly	Asn	Leu	Thr	Ser	Val	Leu	Leu	Asn	Asn	Leu	His	Pro	Arg
		595					600					605			
Glu	Gln	Tyr	Val	Val	Arg	Ala	Arg	Val	Asn	Thr	Lys	Ala	Gln	Gly	Glu
		610				615					620				
Trp	Ser	Glu	Asp	Leu	Thr	Ala	Trp	Thr	Leu	Ser	Asp	Ile	Leu	Pro	Pro
625					630					635				640	
Gln	Pro	Glu	Asn	Ile	Lys	Ile	Ser	Asn	Ile	Thr	His	Ser	Ser	Ala	Val
			645						650					655	
Ile	Ser	Trp	Thr	Ile	Leu	Asp	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ser	Ser	Ile	Thr	Ile
		660					665						670		
Arg	Tyr	Lys	Val	Gln	Gly	Lys	Asn	Glu	Asp	Gln	His	Val	Asp	Val	Lys
		675					680					685			
Ile	Lys	Asn	Ala	Thr	Ile	Ile	Gln	Tyr	Gln	Leu	Lys	Gly	Leu	Glu	Pro
		690				695					700				
Glu	Thr	Ala	Tyr	Gln	Val	Asp	Ile	Phe	Ala	Glu	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser
705					710					715					720
Ser	Asn	Pro	Ala	Phe	Ser	His	Glu	Leu	Val	Thr	Leu	Pro	Glu	Ser	Gln
				725					730					735	
Ala	Pro	Ala	Asp	Leu	Gly	Gly	Gly	Lys	Ile	Asp	His	His	His	His	His
			740					745					750		

His

<210> 527
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 527

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

Lys Gly Gly Lys Arg Glu Glu Glu Lys Pro Phe Arg Asp Cys Ala Asp
 275 280 285
 Val Tyr Gln Ala Gly Phe Asn Lys Ser Gly Ile Tyr Thr Ile Tyr Ile
 290 295 300
 Asn Asn Met Pro Glu Pro Lys Lys Val Phe Cys Asn Met Asp Val Asn
 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln His Arg Glu Asp Gly Ser Leu Asp
 325 330 335
 Phe Gln Arg Gly Trp Lys Glu Tyr Lys Met Gly Phe Gly Asn Pro Ser
 340 345 350
 Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Ile Phe Ala Ile Thr Ser Gln
 355 360 365
 Arg Gln Tyr Met Leu Arg Ile Glu Leu Met Asp Trp Glu Gly Asn Arg
 370 375 380
 Ala Tyr Ser Gln Tyr Asp Arg Phe His Ile Gly Asn Glu Lys Gln Asn
 385 390 395 400
 Tyr Arg Leu Tyr Leu Lys Gly His Thr Gly Thr Ala Gly Lys Gln Ser
 405 410 415
 Ser Leu Ile Leu His Gly Ala Asp Phe Ser Thr Lys Asp Ala Asp Asn
 420 425 430
 Asp Asn Cys Met Cys Lys Cys Ala Leu Met Leu Thr Gly Gly Trp Trp
 435 440 445
 Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly Met Phe Tyr Thr Ala
 450 455 460
 Gly Gln Asn His Gly Lys Leu Asn Gly Ile Lys Trp His Tyr Phe Lys
 465 470 475 480
 Gly Pro Ser Tyr Ser Leu Arg Ser Thr Thr Met Met Ile Arg Pro Leu
 485 490 495
 Asp Phe

<210> 528

<211> 330

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> sintética

<400> 528

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser 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> 529
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> sintética

<400> 529

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> 530
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> sintética

<400> 530
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

<210> 531
<211> 88
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 531
Thr Ala Gly Lys Gln Ser Ser Leu Ile Leu His Gly Ala Asp Phe Ser
1 5 10 15
Thr Lys Asp Ala Asp Asn Asp Asn Cys Met Cys Lys Cys Ala Leu Met
20 25 30
Leu Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn
35 40 45
Gly Met Phe Tyr Thr Ala Gly Gln Asn His Gly Lys Leu Asn Gly Ile
50 55 60
Lys Trp His Tyr Phe Lys Gly Pro Ser Tyr Ser Leu Arg Ser Thr Thr
65 70 75 80

Met Met Ile Arg Pro Leu Asp Phe
85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/043295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/22 A61K39/395 A61P35/00
ADD.

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

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, CHEM ABS Data, Sequence Search, EMBASE, WPI 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 2006/018909 A1 (OLINER JONATHAN D [US] ET AL OLINER JONATHAN [US] ET AL) 26 January 2006 (2006-01-26) example 4; pg. 35, right-hand col., first paragraph; table 8	1-7,12, 14,15, 18-23
X,P	WO 2010/069532 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BRINKMANN ULRICH [DE]; GRIEP REMKO ALBERT [NO]) 24 June 2010 (2010-06-24) pages 6-7; example 2; claims	1-7,12, 14,15, 18-23
	----- -/--	

☒ 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

"X" 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

"Y" 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2010

Date of mailing of the international search report

02/11/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bernhardt, Wiebke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/043295

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. (means)
- ☒ on paper
- ☒ in electronic form
- b. (time)
- ☒ in the international application as filed
- ☒ together with the international application in electronic form
- ☐ subsequently to this Authority for the purpose of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/043295

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OLINER J ET AL: "Suppression of angiogenesis and tumor growth by selective inhibition of angiopoietin-2" CANCER CELL, CELL PRESS, US LNKD-DOI:10.1016/J.CCR.2004.09.030, vol. 6, no. 5, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 507-516, XP002348738 ISSN: 1535-6108 the whole document	1-23
A	US 2006/246071 A1 (GREEN LARRY [US] ET AL) 2 November 2006 (2006-11-02) examples	1-23
A,P	WO 2009/097325 A1 (MEDIMMUNE LTD [GB]; BEDIAN VAHE [US]; DALL ACQUA WILLIAM [US]; WU HERR) 6 August 2009 (2009-08-06) examples	1-23
A	NASARRE PATRICK ET AL: "Host-Derived Angiopoietin-2 Affects Early Stages of Tumor Development and Vessel Maturation but Is Dispensable for Later Stages of Tumor Growth" CANCER RESEARCH, vol. 69, no. 4, February 2009 (2009-02), pages 1324-1333, XP009140210 ISSN: 0008-5472 abstract; pg. 1332	1-23
A	COXON ANGELA ET AL: "Combined treatment of angiopoietin and VEGF pathway antagonists enhances antitumor activity in preclinical models of colon carcinoma" PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 49, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 262-263, XP002517789 ISSN: 0197-016X * abstract	1-23
A	BARTON WILLIAM A ET AL: "Crystal structures of the Tie2 receptor ectodomain and the angiopoietin-2-Tie2 complex" NATURE STRUCTURAL & MOLECULAR BIOLOGY, vol. 13, no. 6, June 2006 (2006-06), pages 524-532, XP009140199 ISSN: 1545-9985 whole document, in particular fig. 2	1-23
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/043295

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JENDREYKO N ET AL: "Simultaneous, phenotypic knockout of VEGF-R2 and Tie-2 with an intradiabody enhances antiangiogenic effects in vivo" KLINISCHE PAEDIATRIE, FERDINAND ENKE VERLAG, STUTTGART, DE LNKD- DOI:10.1055/S-2006-933415, vol. 218, no. 3, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 143-151, XP008102910 ISSN: 0300-8630 whole document, in particular abstract and figures	1-23
A	FALCON BEVERLY L ET AL: "Complementary and opposing effects of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 inhibitors on tumor blood vessels and normalization" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 50, April 2009 (2009-04), page 483, XP001525461 & 100TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-CANCER-RESEARCH; DENVER, CA, USA; APRIL 18 -22, 2009 ISSN: 0197-016X * abstract	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/043295

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006018909	A1	26-01-2006	NONE	
WO 2010069532	A1	24-06-2010	US 2010159587 A1	24-06-2010
US 2006246071	A1	02-11-2006	NONE	
WO 2009097325	A1	06-08-2009	AU 2009209251 A1	06-08-2009
			CA 2712000 A1	06-08-2009

 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:		(51) Int Cl: C07K 016/022	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/229,418 61/295,194	(32) Fecha 29/07/2009 15/01/2010	(33) País US US
		(72) Inventor(es) GAVIN THURSTON CHRISTOPHER DALY	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 29/02/2012		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03/02/2011	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/07/2010		N° publicación: WO 2011/014469 A1	
No. de solicitud PCT/US2010/043295			
(54) Título: ANTICUERPOS HUMANOS DE ALTA AFINIDAD PARA LA ANGIOPOYETINA-2 HUMANA			

Resumen:

La presente invención proporciona anticuerpos que se unen a la angiopoyetina-2 (Ang-2) y métodos para el uso de los mismos. Según ciertas realizaciones de la invención, los anticuerpos son anticuerpos humanos completos que se unen a la Ang-2 humana. Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con una o más actividades biológicas de la Ang-2 incluyendo la angiogénesis.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 006167

Bogotá D.C., Enero 23 de 2012 - 07:49:39

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	127712240	20/01/2012	45.250.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-019956- -00000-0000

Fecha: 2012-02-06 11:33:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 234

Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

Colo: 16813-841-009-2.

235

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 000414	
				Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470831	02/01/2012	63.604.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00	
				\$20.000.00	
=====					
SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-019956- -00000-0000					
Fecha: 2012-02-06 11:33:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 234					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 236					
Colo: 16813-841-009-2					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 2 de 2012 - 17:20:10					

236

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 007259

Bogotá D.C., Enero 25 de 2012 - 16:31:36

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157712262	25/01/2012	38.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	370.000.00	370.000.00
				\$370.000.00

SON: **TRESCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-019956- -00000-0000

Fecha: 2012-02-06 11:33:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 234

Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

Co/o: 16813-841-009-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 25 de 2012 - 16:31:43



No. 12-019956- -00000-0000

Fecha: 2012-02-06 11:33:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411. PRESENTACION Folios: 234

Act. 411 PRESENTACION Folios: 236

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE U

☐	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 ☐