

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-ANG2

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:	777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591, Estados Unidos de America	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - NEW YORK - TARRYTOWN
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 2213558749-			

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.	EE	2213558749

4 Datos del Inventor

	Nombre:	Scott WALSH	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
	Dirección:	302 Watch Hill Drive, Tarrytown, New York 10591, Estados Unidos de America	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - NEW YORK - TARRYTOWN
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)			
	Apellidos - Nombres		Domicilio	
	1. WALSH Scott		ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
	2. DIX Daniel		ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
	1. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	NEW YORK	TARRYTOWN	302 Watch Hill Drive, Tarrytown, New York 10591, Estados Unidos de America
	2. ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	NEW YORK	LAGRANGEVILLE	55 Memory Trail, LaGrangeville, New York 12540, Estados Unidos de America
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			

Nombre:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:	Carrera 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 35456344-			
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/US2013/022473	Fecha Solicitud:	22/01/2013
Número Publicacion:	WO 2013/112438 A1	Fecha Publicacion:	01/08/2013
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/589,427
			(32) Fecha 23/01/2012
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		43	Pago Reivindicaciones: Si
11	Reducción de tasas.		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro			

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☐ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☒ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

**FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-
ANG2**

CAMPO

La presente invención se refiere al campo de las
5 formulaciones de anticuerpos terapéuticos. Más
específicamente, la presente invención se refiere al campo de
las formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo
que se une específicamente a angiopoyetina-2 (Ang-2).

LISTADO DE SECUENCIAS

10 Se presenta un archivo de texto legible por ordenador
conforme a ST.25 de un listado de secuencias al mismo tiempo
que la presente memoria descriptiva según la regla 5.2 del
Reglamento y el artículo 802 de las Instrucciones
Administrativas del PCT. El contenido del archivo de texto
15 se incorpora en la presente memoria como referencia. Se
incluye una copia en papel del listado de secuencias, que es
idéntica en su contenido al archivo de texto legible por
ordenador conforme a ST.25, como parte de la presente memoria
descriptiva y se incorpora como referencia en la presente
20 memoria.

ANTECEDENTES

La angiogénesis es el proceso biológico por el cual se forman vasos sanguíneos nuevos. La angiogénesis anormal está asociada a varios estados patológicos que incluyen, p.ej., retinopatías proliferativas, artritis reumatoide y psoriasis. Además, está bien establecido que la angiogénesis es crítica para el crecimiento y el mantenimiento de 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. Ang-2 se denomina también en la técnica ligando de Tie-2. (Documento US 5.643.755; Yancopoulos et al., 2000, Nature 407:242-248).

Los anticuerpos y otros inhibidores peptídicos que se unen a Ang-2 se describen en cierto grado, p.ej., 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 Ang-2, que incluyen los anticuerpos hacia Ang-2, que se puedan usar para tratar enfermedades y afecciones provocadas o agravadas por la angiogénesis.

Los anticuerpos terapéuticos se deben formular de una manera que no solamente haga que los anticuerpos sean adecuados para la administración a los pacientes, sino que también mantenga su estabilidad durante el almacenamiento y el uso posterior. Por ejemplo, los anticuerpos terapéuticos

en disolución líquida tienen tendencia a la degradación, la agregación o a modificaciones químicas indeseadas, a menos que la disolución se formule de manera adecuada. La estabilidad de un anticuerpo en una formulación líquida depende no solamente de los tipos de excipientes usados en la formulación, sino también de las cantidades y proporciones de los excipientes entre sí. Además, se deben tener en cuenta otras consideraciones, además de la estabilidad, cuando se prepara una formulación líquida de anticuerpos. Los ejemplos de tales consideraciones adicionales incluyen la viscosidad de la disolución y la concentración de anticuerpo que se puede acomodar en una formulación dada, y la calidad visual o aspecto de la formulación. Así, cuando se formula un anticuerpo terapéutico, se debe tener mucho cuidado para conseguir una formulación que permanezca estable, que contenga una concentración adecuada de anticuerpo, y que posea una viscosidad adecuada, así como otras propiedades que permitan que la formulación se administre convenientemente a los pacientes.

Los anticuerpos hacia la proteína angiopoyetina-2 (Ang-2) son un ejemplo de una macromolécula terapéuticamente relevante que requiere una formulación adecuada. Aunque se conocen algunos anticuerpos anti-Ang-2, sigue existiendo no obstante la necesidad en la técnica de formulaciones

farmacéuticas nuevas que comprendan anticuerpos anti-Ang-2 que sean lo suficientemente estables y adecuadas para la administración a los pacientes.

SUMARIO

5 La presente invención satisface la necesidad anteriormente mencionada proporcionando formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo humano que se une específicamente a angiopoyetina-2 humana (Ang-2).

En un aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica
10 líquida, que comprende: (i) un anticuerpo que se une específicamente a angiopoyetina-2 (Ang-2); (ii) un tampón; (iii) un codisolvente orgánico; y (iv) un estabilizador;

En una realización, el anticuerpo se proporciona a una concentración desde alrededor de $5 \pm 0,75$ mg/ml a alrededor
15 de $150 \pm 22,5$ mg/mL. En otra realización, el anticuerpo se proporciona a una concentración de alrededor de 5 mg/ml $\pm 0,75$ mg/mL. En otra realización, el anticuerpo se proporciona a una concentración de alrededor de 25 mg/mL $\pm 3,75$ mg/mL. En otra realización, el anticuerpo se proporciona a una
20 concentración de alrededor de 50 mg/mL $\pm 7,5$ mg/mL.

En ciertas realizaciones, los anticuerpos anti-Ang-2 ejemplares y fragmentos de unión al antígeno Ang-2 de la invención comprenden dominios de HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 respectivamente, seleccionados entre el grupo

que consiste en: (i) SEQ ID N°: 4, 6, 8, 12, 14 y 16 (p.ej., H1H685); (ii) SEQ ID N°: 28, 30, 32, 36, 38 y 40 (p.ej., H1H690); (iii) SEQ ID N°: 52, 54, 56, 60, 62 y 64 (p.ej., H1H691); (iv) SEQ ID N°: 148, 150, 152, 156, 158 y 160 (p.ej., H1H696); (v) SEQ ID N°: 196, 198, 200, 204, 206 y 208 (p.ej., H1H706); (vi) SEQ ID N°: 268, 270, 272, 276, 278 y 280 (p.ej., H1M724); y (vii) SEQ ID N°: 436, 438, 440, 444, 446 y 448 (p.ej., H2M744).

En las realizaciones relacionadas, la invención comprende un anticuerpo anti-Ang-2 o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a Ang-2, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende los dominios de CDR de las cadenas pesada y ligera (es decir, CDR1, CDR2 y CDR3) contenidos dentro de las secuencias de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID N°: 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 fragmento del mismo comprende las secuencias CDR contenidas dentro de HCVR y LCVR
5 seleccionadas de los pares de secuencias de aminoácidos de SEQ ID N°: 18/20, 42/44, 66/68, 162/164, 210/212, 266/274, y 434/442.

En una realización, el pH de la formulación líquida es alrededor de pH $6,0 \pm 0,5$, pH $6,0 \pm 0,4$, pH $6,0 \pm 0,3$, pH $6,0$
10 $\pm 0,2$, pH $6,0 \pm 0,1$, pH $6,0 \pm 0,05$, pH $6,0 \pm 0,01$, o pH 6,0. En una realización específica, el pH de la formulación líquida es un pH de alrededor de $6,0 \pm 0,3$. En una realización, el tampón farmacéutico líquido comprende uno o más tampones, que tiene o tienen un intervalo de
15 tamponamiento eficaz de alrededor de pH 5,5 a alrededor de pH 7,4, o un pKa de alrededor de 6,0.

En una realización, el tampón es histidina. En una realización, la histidina está a una concentración de $5 \text{ mM} \pm 0,75 \text{ mM}$ a $50 \text{ mM} \pm 7,5 \text{ mM}$. En una realización, la histidina
20 está a una concentración de $5 \text{ mM} \pm 0,75 \text{ mM}$ o alrededor de 5 mM. En una realización, la histidina está a una concentración de $10 \text{ mM} \pm 1,5 \text{ mM}$ o alrededor de 10 mM. En una realización, la histidina está a una concentración de $15 \text{ mM} \pm 2,25 \text{ mM}$ o alrededor de 15 mM. En una realización, la histidina está a

una concentración de $20 \text{ mM} \pm 3 \text{ mM}$ o alrededor de 20 mM . En una realización, la histidina está a una concentración de $25 \text{ mM} \pm 3,75 \text{ mM}$ o alrededor de 25 mM . En una realización, la histidina está a una concentración de $30 \text{ mM} \pm 4,5 \text{ mM}$ o
5 alrededor de 30 mM . En una realización, la histidina está a una concentración de $35 \text{ mM} \pm 5,25 \text{ mM}$ o alrededor de 35 mM . En una realización, la histidina está a una concentración de $40 \text{ mM} \pm 6 \text{ mM}$ o alrededor de 40 mM . En una realización, la histidina está a una concentración de $45 \text{ mM} \pm 6,75 \text{ mM}$ o
10 alrededor de 45 mM . En una realización, la histidina está a una concentración de $50 \text{ mM} \pm 7,5 \text{ mM}$ o alrededor de 50 mM .

En una realización, el codisolvente orgánico es un polímero no iónico que contiene un resto de polioxietileno. En ciertas realizaciones, el codisolvente orgánico es uno o
15 más de polisorbato 20, poloxámero 188 y polietilen glicol 3350. En una realización específica, el codisolvente orgánico es polisorbato 20.

En una realización, el codisolvente orgánico está a una concentración de alrededor del $0,005\% \pm 0,00075\%$ a alrededor del $1\% \pm 0,15\%$ "peso respecto del volumen" o "p/v", en el
20 que, p.ej., $0,1 \text{ g/ml} = 10\%$ y $0,01 \text{ g/ml} = 1\%$). En una realización, el codisolvente orgánico es polisorbato 20, que está a una concentración de alrededor del $0,2\% \pm 0,03\%$ p/v. En otra realización, el codisolvente orgánico es polisorbato

20, que está a una concentración del $0,01\% \pm 0,0015\%$ p/v o alrededor del $0,01\%$ p/v.

En una realización el estabilizador es un azúcar. En una realización, el carbohidrato se selecciona del grupo que
5 consiste en sacarosa, manitol y trehalosa. En una realización específica, el estabilizador es sacarosa.

En una realización, el estabilizador está a una concentración de alrededor del $1\% \pm 0,15\%$ p/v a alrededor del $20\% \pm 3\%$ p/v. En una realización específica, el
10 estabilizador es sacarosa a una concentración del $5\% \pm 0,75\%$ p/v o alrededor del 5% p/v. En otra realización específica, el estabilizador es sacarosa a una concentración del $7,5\% \pm 1,125\%$ p/v o alrededor del $7,5\%$ p/v. En otra realización específica, el estabilizador es sacarosa a una concentración
15 del $10\% \pm 1,5\%$ p/v o alrededor del 10% p/v. En otra realización específica, el estabilizador es sacarosa a una concentración del $12,5\% \pm 1,875\%$ p/v o alrededor del $12,5\%$ p/v. En otra realización específica, el estabilizador es sacarosa a una concentración del $15\% \pm 2,25\%$ p/v o alrededor
20 del 15% p/v. En otra realización específica, el estabilizador es sacarosa a una concentración del $20\% \pm 3\%$ p/v o alrededor del 20% p/v.

En una realización, la viscosidad de la formulación es de alrededor de 1 cPoise a alrededor de 10 cPoise. En una

realización, la viscosidad de la formulación es 1,4 cPoise $\pm$ 0,21 cPoise, o alrededor de 1,4 cPoise.

En una realización, la osmolalidad de la formulación está dentro de un intervalo fisiológico. En una realización, la
5 formulación tiene una osmolalidad de alrededor de 300 mili-Osmoles por kilogramo (mOsm) a alrededor de 400 mOsm. En una realización, la osmolalidad de la formulación es 363 mOsm $\pm$ 54 mOsm, o alrededor de 363 mOsm.

En una realización, al menos un 96% del anticuerpo anti-
10 Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de seis meses de almacenamiento a -80 °C no está agregado ni degradado, tal como se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaños. En una realización, al menos un 55% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la
15 formulación farmacéutica líquida después de seis meses de almacenamiento a -80 °C es de la forma no básica y no ácida (es decir, pico principal o forma de carga principal o "pico de la región 2"), tal como se determina mediante cromatografía de intercambio iónico.

20 En una realización, al menos un 96% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de seis meses de almacenamiento a -30 °C no está agregado ni degradado, tal como se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaños. En una realización,

al menos un 55% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de seis meses de almacenamiento a -30 °C está en la forma de carga principal, tal como se determina mediante cromatografía de intercambio
5 iónico.

En una realización, al menos un 96% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de seis meses de almacenamiento a -20 °C no está agregado ni degradado, tal como se determina mediante
10 cromatografía de exclusión por tamaños. En una realización, al menos un 55% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de seis meses de almacenamiento a -20 °C está en la forma de carga principal, tal como se determina mediante cromatografía de intercambio
15 iónico.

En una realización, al menos un 96% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de nueve meses de almacenamiento a 5 °C está en la forma no agregada y no degradada, tal como se determina
20 mediante cromatografía de exclusión por tamaños. En una realización, al menos un 56% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de nueve meses de almacenamiento a 5 °C está en la forma de carga principal, tal como se determina mediante cromatografía

de intercambio iónico.

En una realización, al menos un 98% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de tres meses de almacenamiento a 25 °C está en la forma no agregada y no degradada, tal como se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaños. En una realización, al menos un 54% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de tres meses de almacenamiento a 25 °C está en la forma de carga principal, tal como se determina mediante cromatografía de intercambio iónico.

En una realización, al menos un 97% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de un mes de almacenamiento a 37 °C está en la forma no agregada y no degradada, tal como se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaños. En una realización, al menos un 47% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de un mes de almacenamiento a 37 °C está en la forma de carga principal, tal como se determina mediante cromatografía de intercambio iónico.

En una realización, al menos un 95% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de 28 días de almacenamiento a 45 °C está en la forma

no agregada y no degradada, tal como se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaños. En una realización, al menos un 32% del anticuerpo anti-Ang-2 recuperado de la formulación farmacéutica líquida después de 28 días de
 5 almacenamiento a 45 °C está en la forma de carga principal, tal como se determina mediante cromatografía de intercambio iónico.

En un aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica líquida, que comprende: (i) de $5 \pm 0,75$ mg/ml a $150 \pm 22,5$
 10 mg/ml de un anticuerpo humano que se une específicamente a Ang-2 humana; (ii) de $5 \text{ mM} \pm 0,75 \text{ mM}$ a $50 \text{ mM} \pm 7,5 \text{ mM}$ de histidina; (iii) de $0,005\% \pm 0,000075\%$ a $1\% \pm 0,15\%$ (p/v) de polisorbato 20; y (iv) de $1\% \pm 0,15\%$ a $20\% \pm 3\%$ (p/v) de sacarosa, a un pH de alrededor de 5,5 a alrededor de 6,5. El
 15 anticuerpo anti-Ang-2 de este aspecto comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR) y una región variable de la cadena ligera (LCVR), de forma que la combinación HCVR / LCVR comprende regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada y ligera (HCDR1-HCDR2-HCDR3 / LCDR1-
 20 LCDR2-LCDR3), que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID N°s:4 - 6 - 8 / SEQ ID N°s:12 - 14 - 16, respectivamente. En una realización particular, el anticuerpo anti-Ang-2 comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR) y una región variable de la cadena

ligera (LCVR) que comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 18 y SEQ ID N°: 20, respectivamente (anticuerpo HIH685P de la sol. de pat. pub. de EE.UU. N° 20110027286, que se incorpora de manera específica en la presente memoria como
5 referencia en su totalidad).

En otra realización, la formulación líquida comprende (i) $50 \pm 7,5$ mg/mL de HIH685P; (ii) $10 \pm 1,5$ mM de histidina; (iii) $0,2\% \pm 0,03\%$ (p/v) de polisorbato 20; y (iv) $10\% \pm 1,5\%$ (p/v) de sacarosa, a un pH de $6,0 \pm 0,5$.

10 En una realización de este aspecto, la formulación líquida comprende (i) $25 \pm 3,75$ mg/mL de HIH685P; (ii) $10 \pm 1,5$ mM de histidina; (iii) $0,2\% \pm 0,03\%$ (p/v) de polisorbato 20; y (iv) $10\% \pm 1,5\%$ (p/v) de sacarosa, a un pH de $6,0 \pm 0,5$. En una realización de esta formulación particular, después del
15 almacenamiento de la formulación a 45° durante 28 días, = 95% del anticuerpo es nativo y = 32% del anticuerpo es de la forma de carga principal. En una realización de esta formulación particular, después del almacenamiento de la formulación a 37° durante un mes, = 97% del anticuerpo es
20 nativo y = 47% del anticuerpo es de la forma de carga principal. En una realización de esta formulación particular, después del almacenamiento de la formulación a 25° durante tres meses, = 98% del anticuerpo es nativo y = 54% del anticuerpo es de la forma de carga principal. En una

realización de esta formulación particular, después del almacenamiento de la formulación a 5° durante nueve meses, = 96% del anticuerpo es nativo y = 56% del anticuerpo es de la forma de carga principal. En una realización de esta
5 formulación particular, después del almacenamiento de la formulación a -20° durante tres meses, = 9% del anticuerpo es nativo y = 55% del anticuerpo es de la forma de carga principal. En una realización de esta formulación particular, después del almacenamiento de la formulación a -30° durante
10 seis meses, = 96% del anticuerpo es nativo y = 55% del anticuerpo es de la forma de carga principal. En una realización de esta formulación particular, después del almacenamiento de la formulación a -80° durante seis meses, = 96% del anticuerpo es nativo y = 55% del anticuerpo es de la
15 forma de carga principal.

En un aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica líquida de cualquiera de los aspectos precedentes en un recipiente. En una realización, el recipiente es un vial de policarbonato. En otra realización, el recipiente es un vial
20 de vidrio. En una realización, el vial de vidrio es un vial de vidrio de borosilicato de tipo 1 con un tapón de butil caucho revestido de fluorocarbono. En otra realización, el recipiente es un microinfusor. En otra realización, el recipiente es una jeringa. En una realización específica, la

jeringa comprende un émbolo revestido con fluorocarbono. En una realización específica, la jeringa es una jeringa de vidrio de 1 mL de longitud que contiene menos de alrededor de 500 partes por billón de tungsteno equipada con una aguja de 0,4 mm, un tapón de butil caucho revestido de fluorocarbono, y un capuchón de la punta de caucho no citotóxico exento de látex. En una realización más específica, la jeringa es una jeringa de vidrio NUOVA OMPI de 1 mL equipada con una aguja de pared fina de 0,4 mm, un tapón de caucho 4023/50 revestido de FLUROTEC, y un capuchón de la punta de caucho FM 27. En otra realización específica, la jeringa es una jeringa de plástico de 1 mL o 3 mL equipada con una aguja de 0,4 mm. En una realización más específica, la jeringa de plástico está distribuida por BECTON DICKINSON. En una realización, el recipiente es una bolsa IV de poli(cloruro de vinilo). En otra realización, el recipiente es una bolsa IV de poliolefina.

En un aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende (a) $50 \text{ mg/mL} \pm 7,5 \text{ mg/mL}$ de un anticuerpo anti-Ang-2, (b) histidina $10 \text{ mM} \pm 1,5 \text{ mM}$, pH $6 \pm 0,5$, (c) $0,2\% \text{ p/v} \pm 0,03\%$ de polisorbato 20, y (d) $10\% \text{ p/v} \pm 1,5\%$ de sacarosa, en la que (a) el anticuerpo comprende un HCVD de SEQ ID N°: 18 y un LCVD de SEQ ID N°: 20, (b) más de un 96% de los anticuerpos de la formulación tienen un peso molecular de

alrededor de 150,9 kDa $\pm$ 1 kDa, (c) al menos un 53% de los anticuerpos de la formulación tienen un punto isoeléctrico de alrededor de 8,13 $\pm$ 0,01, (d) de alrededor del 90% a alrededor del 92% de los anticuerpos de la formulación están
5 fucosilados, y (e) alrededor del 2,5% de las cadenas pesadas de los anticuerpos carecen de una lisina C-terminal.

En una realización, se proporciona la formulación farmacéutica que consiste en (a) 50 mg/mL $\pm$ 7,5 mg/mL de un anticuerpo anti-Ang-2, (b) histidina 10 mM $\pm$ 1,5 mM, pH 6 $\pm$
10 0,5, (c) 0,2% p/v $\pm$ 0,03% de polisorbato 20, y (d) 10% p/v $\pm$ 1,5% de sacarosa, en la que (a) el anticuerpo comprende un HCVD de SEQ ID N°: 18 y un LCVD de SEQ ID N°: 20, (b) más de un 96% de los anticuerpos de la formulación tienen un peso molecular de alrededor de 150,9 kDa $\pm$ 1 kDa, (c) al menos un
15 53% de los anticuerpos de la formulación tienen un punto isoeléctrico de alrededor de 8,13 $\pm$ 0,01, (d) de alrededor del 90% a alrededor del 92% de los anticuerpos de la formulación están fucosilados, y (e) alrededor del 2,5% de las cadenas pesadas de los anticuerpos carecen de una lisina
20 C-terminal.

En un aspecto, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende (a) 25 mg/mL $\pm$ 3,75 mg/mL de un anticuerpo anti-Ang-2, (b) histidina 10 mM $\pm$ 1,5 mM, pH 6 $\pm$ 0,5, (c) 0,2% p/v $\pm$ 0,03% de polisorbato 20, y (d) 10% p/v $\pm$ 1,5% de

sacarosa, en la que (a) el anticuerpo comprende un HCVD de SEQ ID N°: 18 y un LCVD de SEQ ID N°: 20, (b) más de un 96% de los anticuerpos de la formulación tienen un peso molecular de alrededor de 150,9 kDa $\pm$ 1 kDa, (c) al menos un 53% de los anticuerpos de la formulación tienen un punto isoeléctrico de
5 alrededor de 8,13 $\pm$ 0,01, (d) de alrededor del 90% a alrededor del 92% de los anticuerpos de la formulación están fucosilados, y (e) alrededor del 2,5% de las cadenas pesadas de los anticuerpos carecen de una lisina C-terminal.

10 En una realización, se proporciona la formulación farmacéutica que consiste en (a) 25 mg/mL $\pm$ 3,75 mg/mL de un anticuerpo anti-Ang-2, (b) histidina 10 mM $\pm$ 1,5 mM, pH 6 $\pm$ 0,5, (c) 0,2% p/v $\pm$ 0,03% de polisorbato 20, y (d) 10% p/v $\pm$ 1,5% de sacarosa, en la que (a) el anticuerpo comprende un
15 HCVD de SEQ ID N°: 18 y un LCVD de SEQ ID N°: 20, (b) más de un 96% de los anticuerpos de la formulación tienen un peso molecular de alrededor de 150,9 kDa $\pm$ 1 kDa, (c) al menos un 53% de los anticuerpos de la formulación tienen un punto isoeléctrico de alrededor de 8,13 $\pm$ 0,01, (d) de alrededor
20 del 90% a alrededor del 92% de los anticuerpos de la formulación están fucosilados, y (e) alrededor del 2,5% de las cadenas pesadas de los anticuerpos carecen de una lisina C-terminal.

En un aspecto, se proporciona un equipo que comprende una

composición farmacéutica de cualquiera de los aspectos precedentes, un recipiente, e instrucciones. En una realización, el recipiente es una jeringa precargada. En una realización, el recipiente es un vial de borosilicato
5 equipado con un tapón de caucho 4023/50 revestido de FLUROTEC.

Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes a partir de la revisión de la descripción detallada siguiente.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Antes de describir la presente invención, se debe entender que esta invención no se limita a los métodos y condiciones experimentales particulares descritos, ya que tales métodos y condiciones pueden variar. También se debe entender que la
15 terminología utilizada en la presente memoria tiene el propósito de describir solamente las realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

20 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que comprende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "alrededor de",

cuando se usa con referencia a un valor o intervalo de valores numéricos citado particular, significa que el valor puede variar desde el valor citado en no más del 2%. Por ejemplo, tal como se usa en la presente memoria, la expresión

5 "alrededor de 100" incluye 98 y 102 y todos los valores intermedios (p.ej., 98,00, 98,01, 98,02, 98,03, 98,04, ..., 101,96, 101,97, 101,98, 101,99, 102,00).

Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la

10 práctica o en el ensayo de la presente invención, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

15 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "formulación farmacéutica" significa una combinación de al menos un ingrediente activo (p.ej., una molécula pequeña, macromolécula, compuesto, etc. que es capaz de ejercer un

20 efecto biológico en un ser humano o en un animal que no es humano), y al menos un ingrediente inactivo que, cuando se combina con el ingrediente activo o uno o más ingredientes inactivos adicionales, es adecuado para la administración terapéutica a un ser humano o a un animal que no es humano.

El término "formulación", tal como se usa en la presente memoria, significa "formulación farmacéutica", a menos que se indique específicamente de otra manera. La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un polipéptido terapéutico. Según ciertas realizaciones de la presente invención, el polipéptido terapéutico es un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a la proteína angiopoyetina-2 (Ang-2) humana. Más específicamente, la presente invención incluye formulaciones farmacéuticas que comprenden: (i) un anticuerpo humano que se une específicamente a Ang-2 humana (ii) un tampón de histidina; (iii) un codisolvente orgánico que es un tensioactivo no iónico; y (iv) un estabilizador térmico que es un carbohidrato. Los componentes y formulaciones ejemplares específicos incluidos en la presente invención se describen con detalle más adelante.

ANTICUERPOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE A ANG-2

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender un anticuerpo humano, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a Ang-2 humana. Tal como se usa en la presente memoria, el término "Ang-2" o "ANG2" significa una angiopoyetina-2 humana, que es comúnmente conocida como un antagonista

autocrino de la activación de Tie2. Se sabe en general en la técnica que Ang-2 "sensibiliza" el endotelio vascular para recibir el efecto de las citocinas. Ang-2 se expresa intensamente en la vasculatura tumoral, y se cree en general que actúa de manera sinérgica con otras citocinas (es decir, factor de crecimiento endotelial vascular) para estimular la angiogénesis y la progresión tumoral. Se describe una secuencia de aminoácidos de Ang-2 humana ejemplar en SEQ ID N°: 518. Los anticuerpos hacia Ang-2 humana se describen en las publicaciones de solicitudes de patentes US 2010/0166768, US 2011/0065902, WO 2010/077854, y US 2011/0027286, que se incorporan en la presente memoria como referencia.

El término "anticuerpo", tal como se usa en la presente memoria, pretende referirse en general a las moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como los multímeros de las mismas (p.ej., IgM); sin embargo, las moléculas de inmunoglobulinas que consisten solamente en cadenas pesadas (es decir, que carecen de cadenas ligeras) también están incluidas en la definición del término "anticuerpo". Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (abreviada en la presente memoria como HCVR o V_H) y una región constante de la cadena

pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (abreviada en la presente memoria como LCVR o V_L) y una región constante de la

5 cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (CL1). Las regiones V_H y V_L se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDRs), intercaladas con regiones que están más conservadas,

10 denominadas regiones estructurales (FR). Cada V_H y V_L está compuesta por tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

A menos que se indique específicamente de otra manera, el

15 término "anticuerpo", tal como se usa en la presente memoria, se debe entender que abarca moléculas completas de anticuerpo, así como fragmentos de unión al antígeno de los mismos. Las expresiones "porción de unión al antígeno" o "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo (o

20 simplemente "porción de anticuerpo" o "fragmento de anticuerpo"), tal como se usan en la presente memoria, se refieren a uno o más fragmentos de un anticuerpo que mantienen la capacidad de unirse específicamente a Ang-2 humana o un epítipo de la misma.

Un "anticuerpo aislado", tal como se usa en la presente memoria, pretende referirse a un anticuerpo que está sustancialmente exento de otros anticuerpos que tienen especificidades antigénicas diferentes (p.ej., un anticuerpo
5 aislado que se une específicamente a Ang-2 humana está sustancialmente exento de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de Ang-2 humana).

La expresión "se une específicamente", o similares, significa que un anticuerpo o un fragmento de unión al
10 antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. La unión específica se puede caracterizar por una constante de disociación de al menos alrededor de 1×10^{-6} M o mayor. Los métodos para determinar si dos moléculas se unen
15 específicamente se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmones superficiales, y similares. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a Ang-2 humana, sin embargo, puede tener reactividad cruzada hacia otros antígenos, tales como
20 moléculas de Ang-2 de otras especies (ortólogos). En el contexto de la presente invención, los anticuerpos multiespecíficos (p.ej., biespecíficos) que se unen a Ang-2 humana así como a uno o más antígenos adicionales se considera que "se unen específicamente" a Ang-2 humana.

Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente exento de otros materiales celulares o productos químicos.

Los anticuerpos anti-Ang-2 humana ejemplares que se pueden incluir en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se exponen en las publicaciones de solicitudes de patentes US 2010/0166768, US 2011/0065902, US 2011/0027286 y WO 2010/077854, cuyas descripciones se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Según ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo anti-Ang-2 humana HIH685P es una IgG1 humana que comprende una región variable de la cadena pesada que es del subtipo IGHV3-13.01 y una región variable de la cadena ligera que es del subtipo IGKV3-20.01 (véase Barbie y Lefranc, The Human Immunoglobulin Kappa Variable (IGKV) Genes and Joining (IGKJ) Segments, Exp. Clin. Immunogenet. 1998; 15:171-183; y Scaviner, D. et al., Protein Displays of the Human Immunoglobulin Heavy, Kappa and Lambda Variable and Joining Regions, Exp. Clin. Immunogenet., 1999; 16:234-240). Las secuencias de IGHV3-13 e IGKV3-20 de la línea germinal, y los números de asignación de la posición de los aminoácidos presentados en la presente memoria concuerdan con el International ImMunoGeneTics (IMGT) Information System, como se describió en Lefranc, M.-P., et al., IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®, Nucl. Acids

Res, 37, D1006-D1012 (2009).

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-Ang-2 humana HIH685P comprende al menos una sustitución de aminoácido respecto de la región variable de la cadena pesada canónica, lo que da como resultado un cambio en el ángulo de rotación de la cadena peptídica dentro de una CDR, lo cual se espera razonablemente que altere la superficie expuesta del anticuerpo respecto de la secuencia IGHV3-13 de la línea germinal. En ciertas realizaciones, la sustitución de aminoácido comprende la sustitución de prolina por la isoleucina en la posición 39 en CDR2 de IGHV3-13.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-Ang-2 humana HIH685P comprende al menos una sustitución de aminoácido, que crea un cambio de carga en la tercera CDR de la línea germinal IGKV3-20. En ciertas realizaciones, la sustitución o sustituciones de aminoácidos se seleccionan del grupo que consiste en (a) un aminoácido básico sustituido por un aminoácido polar sin carga en CDR3 (p.ej., en la posición 106) de IGHV3-20, y (b) un aminoácido ácido sustituido por un aminoácido polar sin carga en CDR3 (p.ej., en la posición 108) de IGKV3-20. Se espera que los cambios en la exposición de cargas en la superficie de la CDR afecten a la interfase del anticuerpo con el disolvente, y así creen condiciones impredecibles para mantener o prever la estabilidad del

anticuerpo en disolución.

Según ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo anti-Ang-2 humana, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID N°: 4, una HCDR2 de SEQ ID N°: 6, y una HCDR3 de SEQ ID N°: 8. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-Ang-2 humana, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende un HCVD de SEQ ID N°: 18.

Según ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo anti-Ang-2 humana, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende una región determinante de la complementariedad de la cadena ligera (kappa) (LCDR) 1 de SEQ ID N°: 12, una LCDR2 de SEQ ID N°: 14, y una LCDR3 de SEQ ID N°: 16. En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-Ang-2 humana, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, comprende un LCVD de SEQ ID N°: 20.

El anticuerpo ejemplar no limitante usado en los Ejemplos en la presente memoria se denomina "HIH685P", como en el documento US 2011/0027286. Este anticuerpo comprende un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR que tienen los SEQ ID N°s: 18/20, y dominios HCDR1-HCDR2-HCDR3 / LCDR1-LCDR2-LCDR3 representados por SEQ ID N°s: 4 - 6 - 8 / SEQ ID N°s: 12 - 14 - 16.

La cantidad de anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, contenida en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede variar dependiendo de las propiedades específicas deseadas de las formulaciones, así como de las circunstancias y objetivos particulares para los que se van a usar las formulaciones. En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas son formulaciones líquidas que pueden contener $5 \pm 0,75$ mg/mL a $150 \pm 22,5$ mg/mL de anticuerpo; $7,5 \pm 1,125$ mg/mL a 140 ± 21 mg/mL de anticuerpo; $10 \pm 1,5$ mg/mL a $130 \pm 19,5$ mg/mL de anticuerpo; $12,5 \pm 1,875$ mg/mL a 120 ± 18 mg/mL de anticuerpo; $2,25 \pm 15$ mg/mL a $110 \pm 16,5$ mg/mL de anticuerpo; $17,5 \pm 2,625$ mg/mL a 100 ± 15 mg/mL de anticuerpo; 20 ± 3 mg/mL a $90 \pm 13,5$ mg/mL de anticuerpo; $22,5 \pm 3,375$ mg/mL a 80 ± 12 mg/mL de anticuerpo; $25 \pm 3,75$ mg/mL a $70 \pm 10,5$ mg/mL de anticuerpo; $27,5 \pm 4,125$ mg/mL a 60 ± 9 mg/mL de anticuerpo; $30 \pm 4,5$ mg/mL a $50 \pm 7,5$ mg/mL de anticuerpo; $25 \pm 3,75$ mg/mL de anticuerpo; o $50 \pm 7,5$ mg/mL. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden comprender alrededor de 20 mg/mL; alrededor de 25 mg/mL; alrededor de 30 mg/mL; alrededor de 35 mg/mL; alrededor de 40 mg/mL; alrededor de 45 mg/mL; alrededor de 50 mg/mL; alrededor de 55 mg/mL; o alrededor de 60 mg/mL de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une

específicamente a Ang-2 humana.

EXCIPIENTES Y PH

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o más excipientes. El término "excipiente",
5 tal como se usa en la presente memoria, significa cualquier agente no terapéutico añadido a la formulación para proporcionar una consistencia, viscosidad o efecto estabilizante deseados.

En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica de
10 la invención comprende al menos un codisolvente orgánico de un tipo y en una cantidad que estabiliza el anticuerpo hacia Ang-2 humana en condiciones de manipulación agresiva o agitación, tales como, p.ej., la agitación en vórtex. En ciertas realizaciones, "estabiliza" significa la prevención
15 de la formación de más de un 4% de anticuerpos agregados respecto de la cantidad total de anticuerpo (en proporción molar) a lo largo del transcurso de la manipulación agresiva. En ciertas realizaciones, la manipulación agresiva es la agitación en vórtex de una disolución que contiene el
20 anticuerpo y el codisolvente orgánico durante alrededor de 60 minutos o alrededor de 120 minutos.

En ciertas realizaciones, el codisolvente orgánico es un tensioactivo no iónico, tal como un alquil poli(óxido de etileno). Los tensioactivos no iónicos específicos que se

pueden incluir en las formulaciones de la presente invención incluyen, p.ej., polisorbato tales como polisorbato 20, polisorbato 28, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, y polisorbato 85; 5 poloxámeros tales como poloxámero 181, poloxámero 188, poloxámero 407; o polietilen glicol (PEG). El polisorbato 20 se conoce también como TWEEN 20, monolaurato de sorbitán y monolaurato de polioxietilensorbitán. El poloxámero 188 se conoce también como PLURONIC F68.

10 La cantidad de tensioactivo no iónico contenida en las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede variar dependiendo de las propiedades específicas deseadas de las formulaciones, así como de circunstancias y objetivos particulares para los que se van a usar las formulaciones.

15 En ciertas realizaciones, las formulaciones pueden contener del 0,01% $\pm$ 0,0015% al 1% $\pm$ 0,15% de tensioactivo. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden comprender alrededor del 0,0085%; alrededor del 0,01%; alrededor del 0,02%; alrededor del 0,03%; alrededor del 20 0,04%; alrededor del 0,05%; alrededor del 0,06%; alrededor del 0,07%; alrededor del 0,08%; alrededor del 0,09%; alrededor del 0,1%; alrededor del 0,11%; alrededor del 0,12%; alrededor del 0,13%; alrededor del 0,14%; alrededor del 0,15%; alrededor del 0,16%; alrededor del 0,17%; alrededor

del 0,18%; alrededor del 0,19%; alrededor del 0,20%;
alrededor del 0,21%; alrededor del 0,22%; alrededor del
0,23%; alrededor del 0,24%; alrededor del 0,25%; alrededor
del 0,3%; alrededor del 0,4%; alrededor del 0,5%; alrededor
5 del 0,6%; alrededor del 0,7%; alrededor del 0,8%; alrededor
del 0,9%; alrededor del 1%; alrededor del 1,1%; alrededor del
1,15%; o alrededor del 1,2% de polisorbato 20 o poloxámero
188.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención
10 pueden comprender además uno o más estabilizadores de un tipo
y en una cantidad que estabiliza el anticuerpo hacia Ang-2
humana en condiciones de esfuerzo térmico. En ciertas
realizaciones, "estabiliza" significa el mantenimiento de más
de alrededor del 93% del anticuerpo en una conformación
15 nativa cuando la disolución que contiene el anticuerpo y el
estabilizador térmico se mantiene a alrededor de 45 °C
durante hasta alrededor de 28 días. En ciertas realizaciones,
"estabiliza" significa que menos de alrededor del 4% del
anticuerpo está agregado cuando la disolución que contiene el
20 anticuerpo y el estabilizador térmico se mantiene a alrededor
de 45 °C durante hasta alrededor de 28 días. En ciertas
realizaciones, "estabiliza" significa el mantenimiento de más
de alrededor del 96% del anticuerpo en una conformación
nativa cuando la disolución que contiene el anticuerpo y el

estabilizador térmico se mantiene a alrededor de 37 °C durante hasta alrededor de 28 días. En ciertas realizaciones, "estabiliza" significa que menos de alrededor del 2% del anticuerpo está agregado cuando la disolución que contiene el anticuerpo y el estabilizador térmico se mantiene a alrededor de 37 °C durante hasta alrededor de 28 días. Tal como se usa en la presente memoria, "nativo" significa la forma principal del anticuerpo mediante exclusión por tamaños, que es en general un monómero intacto del anticuerpo.

En ciertas realizaciones, el estabilizador térmico es un carbohidrato o alcohol de carbohidrato seleccionado de sacarosa, sorbitol, glicerol, trehalosa y manitol, o cualquier combinación de los mismos, y cuya cantidad contenida en la formulación puede variar dependiendo de las circunstancias y objetivos específicos para los que se usa la formulación. En ciertas realizaciones, las formulaciones pueden contener alrededor del 3% a alrededor del 20% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; alrededor del 4% a alrededor del 19% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; alrededor del 5% a alrededor del 18% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; alrededor del 6% a alrededor del 17% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; alrededor del 7% a alrededor del 16% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; alrededor del 8% a alrededor del 15% de carbohidrato o

alcohol de carbohidrato; alrededor del 9% a alrededor del 16% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; alrededor del 7% a alrededor del 13% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; alrededor del 8% a alrededor del 12% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; alrededor del 9% a alrededor del 11% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato; o alrededor del 10% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender del 4% $\pm$ 0,6%; 5% $\pm$ 0,75%; 6% $\pm$ 0,9%; 7% $\pm$ 1,05%; 8% $\pm$ 1,2%; 9% $\pm$ 1,35%; 10% $\pm$ 1,5%; 11% $\pm$ 1,65%; 12% $\pm$ 1,8%; 13% $\pm$ 1,95%; o alrededor del 14% $\pm$ 2,1% de carbohidrato o alcohol de carbohidrato (p.ej., sacarosa, trehalosa o manitol).

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además un tampón o sistema de tampones, que sirve para mantener un pH estable y para ayudar a estabilizar el anticuerpo hacia Ang-2 humana. En ciertas realizaciones, "estabiliza" significa que menos del 5% $\pm$ 0,5% o no más del 4,3% del anticuerpo está agregado cuando la disolución que contiene el anticuerpo y el tampón se mantiene a alrededor de 45 °C durante hasta alrededor de 28 días. En ciertas realizaciones, "estabiliza" significa que al menos un 92% $\pm$ 0,5% del anticuerpo está en su conformación nativa tal como se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaños

cuando la disolución que contiene el anticuerpo y el tampón se mantiene a alrededor de 45 °C durante hasta alrededor de 28 días. "Nativo" o "conformación nativa" significan la fracción de anticuerpo que no está agregada o degradada. Esto se determina en general mediante un ensayo que mide el tamaño relativo de la entidad de anticuerpo, tal como un ensayo cromatográfico de exclusión por tamaños. El anticuerpo no agregado y no degradado eluye en una fracción que equivale al anticuerpo nativo, y en general es la fracción de elución principal. El anticuerpo agregado eluye en una fracción que indica un tamaño mayor que el anticuerpo nativo. El anticuerpo degradado eluye en una fracción que indica un tamaño menor que el anticuerpo nativo.

En ciertas realizaciones, "estabiliza" significa que al menos un $52\% \pm 0,5\%$ del anticuerpo está en su forma de carga principal tal como se determina mediante cromatografía de intercambio catiónico cuando la disolución que contiene el anticuerpo y el tampón se mantiene a alrededor de 45 °C durante hasta alrededor de 28 días. "Carga principal" o "forma de carga principal" significa la fracción de anticuerpo que eluye de una resina de intercambio iónico en el pico principal, que generalmente está flanqueado por picos más "básicos" a un lado y picos más "ácidos" al otro lado.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención

pueden tener un pH de alrededor de 5,5 a alrededor de 6,5. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden tener un pH de alrededor de 5,5; alrededor de 5,6; alrededor de 5,7; alrededor de 5,8; alrededor de 5,9; 5 alrededor de 6,0; alrededor de 6,1; alrededor de 6,2; alrededor de 6,3; alrededor de 6,4; o alrededor de 6,5. En ciertas realizaciones, el pH es $6,0 \pm 0,4$; $6,0 \pm 0,3$; $6,0 \pm 0,2$; $6,0 \pm 0,1$; alrededor de 6,0; o 6,0.

En ciertas realizaciones, el tampón o sistema de tampones 10 comprende al menos un tampón que tiene un intervalo de tamponamiento que coincide completamente o en parte con el intervalo de pH 5,5 - 7,4. En una realización, el tampón tiene un pKa de alrededor de $6,0 \pm 0,5$. En ciertas realizaciones, el tampón comprende un tampón de histidina. En 15 ciertas realizaciones, la histidina está presente a una concentración de $5 \text{ mM} \pm 0,75 \text{ mM}$ a $15 \text{ mM} \pm 2,25 \text{ mM}$; $6 \text{ mM} \pm 0,9 \text{ mM}$ a $14 \text{ mM} \pm 2,1 \text{ mM}$; $7 \text{ mM} \pm 1,05 \text{ mM}$ a $13 \text{ mM} \pm 1,95 \text{ mM}$; $8 \text{ mM} \pm 1,2 \text{ mM}$ a $12 \text{ mM} \pm 1,8 \text{ mM}$; $9 \text{ mM} \pm 1,35 \text{ mM}$ a $11 \text{ mM} \pm 1,65 \text{ mM}$; $10 \text{ mM} \pm 1,5 \text{ mM}$; o alrededor de 10 mM. En ciertas realizaciones, 20 el sistema de tampones comprende histidina a $10 \text{ mM} \pm 1,5 \text{ mM}$, a un pH de $6,0 \pm 0,3$ o $6,4 \pm 0,3$.

FORMULACIONES EJEMPLARES

Según un aspecto de la presente invención, la formulación farmacéutica es una formulación líquida de una viscosidad

baja, es decir, tiene una viscosidad menor de 10 cPoise o alrededor de $1,4 \pm 0,21$ cPoise, en general fisiológicamente isotónica, es decir, entre 300 y 400 mOsm o alrededor de 363 ± 54 mOsm, que comprende: (i) un anticuerpo humano que se une específicamente a Ang-2 humana (p.ej., HIH685P), a una concentración de $25 \text{ mg/mL} \pm 3,75 \text{ mg/mL}$, o $50 \text{ mg/mL} \pm 7,5 \text{ mg/mL}$; (ii) un sistema de tampones que proporciona un tamponamiento suficiente a alrededor de $\text{pH } 6,0 \pm 0,3$; (iii) un carbohidrato que sirve como estabilizador térmico; y (iv) un codisolvente orgánico, que protege la integridad estructural del anticuerpo;

Según una realización, la formulación farmacéutica comprende: (i) un anticuerpo IgG1 humano que se une específicamente a Ang-2 humana y que comprende una región variable de la cadena pesada de tipo IGHV3-13.01 sustituida y una región variable de la cadena ligera de tipo IGKV3-20.01 sustituida (p.ej., HIH685P) a una concentración de $20 \pm 3 \text{ mg/mL}$ a alrededor de $60 \pm 9 \text{ mg/mL}$; (ii) un sistema de tampones que comprende histidina, que tampona de manera eficaz a alrededor de $\text{pH } 6,0 \pm 0,3$; (iii) sacarosa; y (iv) un detergente no iónico, tal como un polisorbato.

Según una realización, la formulación farmacéutica comprende: (i) un anticuerpo IgG1 humano que se une específicamente a Ang-2 humana, y que comprende una HCDR1 de

SEQ ID N°: 4, una HCDR2 de SEQ ID N°: 6, una HCDR3 de SEQ ID N°: 8, una LCDR1 de SEQ ID N°: 14, una LCDR2 de SEQ ID N°: 14, y una LCDR3 de SEQ ID N°: 16, a una concentración de 25 mg/ml $\pm$ 3,75 mg/mL; (ii) histidina a 10 mM $\pm$ 1,5 mM, que tampona a pH 6,0 $\pm$ 0,3; (iii) sacarosa al 10% p/v $\pm$ 1,5% p/v; y (iv) polisorbato 20 al 0,2% p/v $\pm$ 0,03% p/v.

Según una realización, la formulación farmacéutica comprende: (i) un anticuerpo IgG1 humano que se une específicamente a Ang-2 humana, y que comprende una HCDR1 de SEQ ID N°: 4, una HCDR2 de SEQ ID N°: 6, una HCDR3 de SEQ ID N°: 8, una LCDR1 de SEQ ID N°: 14, una LCDR2 de SEQ ID N°: 14, y una LCDR3 de SEQ ID N°: 16, a una concentración de alrededor de 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/mL; (ii) histidina a 10 mM $\pm$ 1,5 mM, que tampona a pH 6,0 $\pm$ 0,3; (iii) sacarosa al 10% p/v $\pm$ 1,5% p/v; y (iv) polisorbato 20 al 0,2% p/v $\pm$ 0,03% p/v.

Según una realización, la formulación farmacéutica comprende: (i) un anticuerpo IgG1 humano que se une específicamente a Ang-2 humana, y que comprende un dominio variable de la cadena pesada de SEQ ID N°: 18, y un dominio variable de la cadena ligera de SEQ ID N°: 20, a una concentración de 25 mg/ml $\pm$ 3,75 mg/mL; (ii) histidina a 10 mM $\pm$ 1,5 mM, que tampona a pH 6,0 $\pm$ 0,3; (iii) sacarosa al 10% p/v $\pm$ 1,5% p/v; y (iv) polisorbato 20 al 0,2% p/v $\pm$ 0,03% p/v.

Según una realización, la formulación farmacéutica comprende: (i) un anticuerpo IgG1 humano que se une específicamente a Ang-2 humana, y que comprende un dominio variable de la cadena pesada de SEQ ID N°: 18, y un dominio variable de la cadena ligera de SEQ ID N°: 20, a una concentración de alrededor de 50 mg/ml $\pm$ 7,5 mg/mL; (ii) histidina a 10 mM $\pm$ 1,5 mM, que tampona a pH 6,0 $\pm$ 0,3; (iii) sacarosa al 10% p/v $\pm$ 1,5% p/v; y (iv) polisorbato 20 al 0,2% p/v $\pm$ 0,03%.

Los ejemplos no limitantes adicionales de las formulaciones farmacéuticas abarcadas por la presente invención se exponen en otra parte en la presente memoria, e incluyen los Ejemplos de trabajo presentados más adelante.

ESTABILIDAD Y VISCOSIDAD DE LAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención exhiben en general niveles elevados de estabilidad. El término "estable", tal como se usa en la presente memoria con referencia a las formulaciones farmacéuticas, significa que los anticuerpos de las formulaciones farmacéuticas mantienen un grado aceptable de estructura química o función biológica después del almacenamiento en las condiciones definidas. Una formulación puede ser estable aunque el anticuerpo contenido en ella no mantenga un 100% de su estructura química o función biológica después del almacenamiento durante una

cantidad definida de tiempo. En ciertas circunstancias, el mantenimiento de alrededor del 90%, alrededor del 95%, alrededor del 96%, alrededor del 97%, alrededor del 98% o alrededor del 99% de la estructura o función de un anticuerpo
5 después del almacenamiento durante una cantidad definida de tiempo se puede considerar "estable".

La estabilidad se puede medir, entre otros, determinando el porcentaje de anticuerpo nativo que permanece en la formulación después del almacenamiento durante una cantidad
10 definida de tiempo a una temperatura definida. El porcentaje de anticuerpo nativo se puede determinar, entre otros, mediante cromatografía de exclusión por tamaños (p.ej., cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaños [SE-HPLC]), de forma que nativo significa no agregado
15 y no degradado. Un "grado de estabilidad aceptable", tal como se usa esa frase en la presente memoria, significa que se puede detectar al menos el 90% de la forma nativa del anticuerpo en la formulación después del almacenamiento durante una cantidad definida de tiempo a una temperatura
20 dada. En ciertas realizaciones, se puede detectar al menos alrededor del 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100% de la forma nativa del anticuerpo en la formulación después del almacenamiento durante una cantidad definida de tiempo a una temperatura definida. La cantidad

definida de tiempo tras la cual se mide la estabilidad puede ser de al menos 14 días, al menos 28 días, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses, o más. La temperatura definida a la cual se puede almacenar la formulación farmacéutica cuando se estudia la estabilidad puede ser cualquier temperatura de alrededor de -80 °C a alrededor de 45 °C, p.ej., un almacenamiento a alrededor de -80 °C, alrededor de -30 °C, alrededor de -20 °C, alrededor de 0 °C, alrededor de 4°-8 °C, alrededor de 5 °C, alrededor de 25 °C, alrededor de 35 °C, alrededor de 37 °C, o alrededor de 45 °C. Por ejemplo, una formulación farmacéutica se puede considerar estable si después de nueve meses de almacenamiento a 5 °C, se detecta más de alrededor del 96%, 96,5%, 97%, 98%, 98,5%, 99% o 99,5% de anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de seis meses de almacenamiento a 25 °C, se detecta más de alrededor del 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% o 99,5% de anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de 28 días de almacenamiento a 37 °C, se detecta más de alrededor del 96%,

96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% o 99,5% de anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de 28 días de almacenamiento a 45 °C, se detecta más de alrededor del 93%,
5 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de seis meses de almacenamiento a -20 °C, se detecta más de alrededor del 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% o 99,5% de anticuerpo nativo mediante
10 SE-HPLC. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de seis meses de almacenamiento a -30 °C, se detecta más de alrededor del 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% o 99,5% de anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. Una formulación farmacéutica también se puede
15 considerar estable también si después de seis meses de almacenamiento a -80 °C, se detecta más de alrededor del 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99% o 99,5% de anticuerpo nativo mediante SE-HPLC.

La estabilidad se puede medir, entre otros, determinando
20 el porcentaje de anticuerpo que forma un agregado en la formulación después del almacenamiento durante una cantidad definida de tiempo a una temperatura definida, en la que la estabilidad es inversamente proporcional al porcentaje de agregado que se forma. El porcentaje de anticuerpo agregado

se puede determinar, entre otros, mediante cromatografía de exclusión por tamaños (p.ej., cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaños [SE-HPLC]). Un "grado aceptable de estabilidad", tal como se usa esa frase en la presente memoria, significa que como máximo un 6% del anticuerpo está en una forma agregada detectada en la formulación después del almacenamiento durante una cantidad definida de tiempo a una temperatura dada. En ciertas realizaciones, un grado aceptable de estabilidad significa que se puede detectar como máximo alrededor del 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% del anticuerpo en un agregado en la formulación después del almacenamiento durante una cantidad definida de tiempo a una temperatura dada. La cantidad definida de tiempo tras la cual se mide la estabilidad puede ser de al menos 2 semanas, al menos 28 días, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses, o más. La temperatura a la cual se puede almacenar la formulación farmacéutica cuando se estudia la estabilidad puede ser cualquier temperatura de alrededor de -80 °C a alrededor de 45 °C, p.ej., un almacenamiento a alrededor de -80 °C, alrededor de -30 °C, alrededor de -20 °C, alrededor de

0 °C, alrededor de 4°-8 °C, alrededor de 5 °C, alrededor de 25 °C, alrededor de 35 °C, alrededor de 37 °C, o alrededor de 45 °C. Por ejemplo, una formulación farmacéutica se puede considerar estable si después de nueve meses de almacenamiento a 5 °C, se detecta menos de alrededor del 2%, 1,75%, 1,5%, 1,25%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25%, o 0,1% del anticuerpo en una forma agregada. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de seis meses de almacenamiento a 25 °C, se detecta menos de alrededor del 2%, 1,75%, 1,5%, 1,25%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25%, o 0,1% del anticuerpo en una forma agregada. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de 28 días de almacenamiento a 45 °C, se detecta menos de alrededor del 4%, 3,5%, 3%, 2,5%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5%, o 0,1% del anticuerpo en una forma agregada. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de tres meses de almacenamiento a -20 °C, -30 °C, o -80°C, se detecta menos de alrededor del 2%, 1,9%, 1,8%, 1,7%, 1,6%, 1,5%, 1%, 0,5%, o 0,1% del anticuerpo en una forma agregada.

La estabilidad se puede medir, entre otros, determinando el porcentaje de anticuerpo que migra en una fracción más ácida durante el intercambio iónico ("forma ácida") que en la fracción principal de anticuerpo ("forma de carga principal"), en la que la estabilidad es inversamente

proporcional a la fracción de anticuerpo en la forma ácida. Aunque no se desea limitarse por la teoría, la desamidación del anticuerpo puede provocar que el anticuerpo tenga más carga negativa, y así sea más ácido con respecto al anticuerpo sin desamidar (véase, p.ej., Robinson, N., Protein Deamidation, *PNAS*, 16 de abril, 2002, 99(8):5283-5288). El porcentaje de anticuerpo "acidificado" se puede determinar mediante cromatografía de intercambio iónico (p.ej., cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio catiónico [CEX-HPLC]). Un "grado aceptable de estabilidad", tal como se usa esa frase en la presente memoria, significa que como máximo un 52% del anticuerpo está en una forma más ácida detectada en la formulación después del almacenamiento durante una cantidad definida de tiempo a una temperatura definida. En ciertas realizaciones, un grado aceptable de estabilidad significa que como máximo alrededor del 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,1% del anticuerpo se puede detectar en una forma ácida en la formulación después del almacenamiento durante una cantidad definida de tiempo a una temperatura dada. La cantidad definida de tiempo tras la cual se mide la estabilidad puede ser de al menos 2 semanas, al menos 28 días, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6

meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 24 meses, o más. La temperatura a la cual se puede almacenar la formulación farmacéutica cuando se estudia la estabilidad puede ser cualquier temperatura de alrededor de -80 °C a alrededor de 45 °C, p.ej., un almacenamiento a alrededor de -80 °C, alrededor de -30 °C, alrededor de -20 °C, alrededor de 0 °C, alrededor de 4-8 °C, alrededor de 5 °C, alrededor de 25 °C, o alrededor de 45 °C.

Por ejemplo, una formulación farmacéutica se puede considerar estable si después de tres meses de almacenamiento a -80 °C, -30 °C, o -20 °C menos de alrededor del 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,1% del anticuerpo está en una forma más ácida. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de nueve meses de almacenamiento a 5 °C, menos de alrededor del 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,1% del anticuerpo está en una forma más ácida. Una formulación farmacéutica también se puede considerar estable si después de 28 días de almacenamiento a 25 °C, menos de alrededor del 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%,

15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,1% del anticuerpo está en una forma más ácida. Una formulación farmacéutica se puede considerar también estable si después de 28 días de almacenamiento a 37 °C, menos de

5 alrededor del 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,1% del anticuerpo está en una forma más ácida. Una formulación farmacéutica también se puede considerar

10 estable si después de 28 días de almacenamiento a 45 °C, menos de alrededor del 52%, 51%, 50%, 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%,

15 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,1% del anticuerpo se puede detectar en una forma más ácida.

La medida de la afinidad de unión del anticuerpo a su objetivo se puede usar también para estudiar la estabilidad.

20 Por ejemplo, una formulación de la presente invención se puede considerar estable si, después del almacenamiento, p.ej., a -80 °C, -30 °C, -20 °C, 5 °C, 25 °C, 37 °C, 45 °C, etc., durante una cantidad de tiempo definida (p.ej., 14 días a 6 meses), el anticuerpo anti-Ang-2 contenido dentro de la

formulación se une a Ang-2 con una afinidad que es al menos un 84%, 90%, 95%, o más de la afinidad de unión del anticuerpo antes de dicho almacenamiento. La afinidad de unión se puede determinar mediante cualquier método tal como, p.ej., ELISA o resonancia de plasmones. La actividad biológica se puede determinar mediante un ensayo de actividad de Ang-2, tal como, poniendo en contacto una célula que expresa Ang-2 con la formulación que comprende el anticuerpo anti-Ang-2. La unión del anticuerpo a tal célula se puede medir directamente, tal como, por medio de un análisis de FACS. De manera alternativa, la actividad posterior del sistema de Ang-2 se puede medir en presencia del anticuerpo, y compararla respecto de la actividad del sistema de Ang-2 en ausencia de anticuerpo. En ciertas realizaciones, la Ang-2 puede ser endógena respecto de la célula. En otras realizaciones, la Ang-2 se puede expresar de manera ectópica (es decir, expresión heteróloga) en la célula.

Los métodos adicionales para estudiar la estabilidad de un anticuerpo en la formulación se demuestran en los Ejemplos presentados más adelante.

RECIPIENTES Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden contener en cualquier recipiente adecuado para el almacenamiento o la administración de medicinas y de otras

composiciones terapéuticas. Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas se pueden contener en un recipiente de plástico o vidrio sellado y esterilizado que tiene un volumen definido, tal como un vial, ampolla, jeringa, cartucho, 5 botella, o bolsa IV. Se pueden usar diferentes tipos de viales para contener las formulaciones de la presente invención que incluyen, p.ej., viales de vidrio o plástico transparentes u opacos (p.ej., ámbar). De forma similar, se puede usar cualquier tipo de jeringa para contener o 10 administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden contener en jeringas de "contenido normal de tungsteno" o jeringas de "contenido bajo de tungsteno". Como 15 apreciarán las personas de experiencia habitual en la técnica, el proceso de fabricación de jeringas de vidrio implica generalmente el uso de una varilla de tungsteno caliente que actúa perforando el vidrio, por lo que se crea un orificio por el cual se pueden captar y expulsar líquidos 20 de la jeringa. Este procedimiento da como resultado la deposición de cantidades muy pequeñas de tungsteno en la superficie interior de la jeringa. Se pueden usar etapas de lavado posteriores y otras etapas de procesamiento para reducir la cantidad de tungsteno en la jeringa. Tal como se

usa en la presente memoria, la expresión "contenido normal de tungsteno" significa que la jeringa contiene más de o igual a 500 partes por billón (ppb) de tungsteno. La expresión "contenido bajo de tungsteno" significa que la jeringa
5 contiene menos de 500 ppb de tungsteno. Por ejemplo, una jeringa con un contenido bajo de tungsteno, según la presente invención, puede contener menos de alrededor de 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 390, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10 o menos ppb de
10 tungsteno.

Los émbolos de caucho usados en las jeringas, y los tapones de caucho usados para cerrar los orificios de los viales, se pueden revestir para impedir la contaminación del contenido medicinal de la jeringa o del vial, o para
15 preservar su estabilidad. Así, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, según ciertas realizaciones, se pueden contener en una jeringa que comprende un émbolo revestido, o en un vial que está sellado con un tapón de caucho revestido. Por ejemplo, el émbolo o
20 el tapón pueden estar revestidos con una película de fluorocarbono. Los ejemplos de tapones o émbolos revestidos adecuados para el uso con viales y jeringas que contienen las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se mencionan, p.ej., en las patentes de EE.UU. n° 4.997.423;

5.908.686; 6.286.699; 6.645.635; y 7.226.554, cuyos contenidos se incorporan como referencia en la presente memoria en su totalidad. Los tapones y émbolos de caucho revestidos ejemplares particulares que se pueden usar en el contexto de la presente invención están disponibles comercialmente con el nombre comercial "FluroTec®", disponible de West Pharmaceutical Services, Inc. (Lionville, PA). FluroTec® es un ejemplo de un revestimiento de flurocarbono usado para minimizar o impedir que el producto farmacológico se adhiera a las superficies de caucho.

Según ciertas realizaciones de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas se pueden contener en una jeringa con un contenido bajo de tungsteno que comprende un émbolo revestido con fluorocarbono.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar a un paciente por vías parenterales tales como inyección (p.ej., subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, etc.) o administración percutánea, mucosa, nasal, pulmonar u oral. Se pueden usar numerosos dispositivos de administración de autoinyectores o plumas reutilizables para administrar de manera subcutánea las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, R.U.), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical

Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Alemania). Los ejemplos de dispositivos de administración de autoinyectores o plumas desechables que tienen aplicación en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), y KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), EPIPEN (Dey, L.P.), y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park, IL).

También se contempla el uso de un microinfusor para administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención en la presente memoria. Tal como se usa en la presente memoria, el término "microinfusor" significa un dispositivo de administración subcutánea diseñado para administrar lentamente grandes volúmenes (p.ej., hasta alrededor de 2,5 mL o más) de una formulación terapéutica a lo largo de un periodo prolongado de tiempo (p.ej., alrededor de 10, 15, 20, 25, 30 o más minutos). Véanse, p.ej., los

documentos U.S. 6.629.949; US 6.659.982; y Meehan *et al.*, *J. Controlled Release* 46:107-116 (1996). Los microinfusores son especialmente útiles para la administración de grandes dosis de proteínas terapéuticas contenidas en disoluciones de concentración elevada (p.ej., alrededor de 100, 125, 150, 175, 200 mg/mL o más) o viscosas.

En una realización, la formulación farmacéutica se administra por medio de goteo IV, de forma que la formulación se diluye en una bolsa IV que contiene una disolución fisiológicamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica es una preparación estéril compuesta en una bolsa de infusión intravenosa, de forma que se diluye una única dosis de producto farmacológico en 100 mL, 250 mL (u otra cantidad similar adecuada para la administración mediante goteo intravenoso) de un tampón fisiológico (p.ej., 0,9% de solución salina). En ciertas realizaciones, la bolsa de infusión se hace de poli(cloruro de vinilo) (p.ej., VIAFLEX, Baxter, Deerfield, Illinois). En ciertas realizaciones, la bolsa de infusión se hace de una poliolefina (EXCEL IV Bags, Braun Medical Inc., Bethlehem, Pensilvania).

USOS TERAPÉUTICOS DE LAS FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención son útiles, entre otros, para el tratamiento, la prevención

y/o la mejora de cualquier enfermedad o trastorno asociado con la actividad de Ang-2, que incluye las enfermedades o trastornos mediados por la activación de Ang-2. Las enfermedades y trastornos ejemplares no limitantes que se pueden tratar o prevenir mediante la administración de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen diversas enfermedades que implican la angiogénesis, que es el proceso biológico mediante el cual se forman vasos sanguíneos nuevos. La angiogénesis anormal está asociada a varios estados patológicos que incluyen, p.ej., retinopatías proliferativas, artritis reumatoide y psoriasis. Además, está bien establecido que la angiogénesis es crítica para el crecimiento y el mantenimiento de tumores.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo hacer y usar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números usados (p.ej., cantidades, temperatura, etc.), pero se deberían tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de otra manera, las partes son partes en moles, el peso molecular es el peso

molecular medio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la atmosférica o está próxima a ella.

Las actividades de desarrollo de formulaciones iniciales implicaron el cribado de codisolventes orgánicos, estabilizadores térmicos, y tampones en formulaciones líquidas y liofilizadas de anticuerpos anti-Ang-2 para identificar los excipientes que son compatibles con la proteína y que aumentan su estabilidad, a la vez que mantienen la osmolalidad casi fisiológica y la baja viscosidad para la inyección intravenosa y subcutánea. También se examinaron las condiciones de tamponamiento para determinar el pH óptimo para proporcionar una estabilidad máxima a la proteína.

EJEMPLO 1: DESARROLLO DE FORMULACIÓN ANTI-ANG-2

Las actividades de desarrollo de formulaciones incluyeron el cribado de tampones, codisolventes orgánicos, y estabilizadores térmicos en las formulaciones líquidas del anticuerpo anti-Ang-2 para identificar los excipientes que aumentaban la estabilidad de la proteína. También se examinaron las condiciones de tamponamiento para determinar el pH óptimo para proporcionar una estabilidad máxima a la proteína. Los resultados generados a partir de estos estudios se usaron para desarrollar una formulación líquida estable adecuada para el uso clínico. El anticuerpo anti-Ang-

2 (p.ej., HIH685P) se formuló a $25 \pm 3,75$ mg/ml y $50 \pm 7,5$ mg/ml. En una realización, el anticuerpo anti-Ang-2 se formula en histidina $10 \pm 1,5$ mM (pH $6,0 \pm 0,3$), $0,2\% \pm 0,03\%$ de polisorbato 20, $10\% \pm 1,5\%$ de sacarosa.

5 EJEMPLO 2: TAMPÓN Y PH

Se consideró el efecto del pH y el tipo de tampón sobre la estabilidad del anticuerpo anti-Ang-2. Se incubó HIH685P a 25 mg/mL a 45 °C en tampón acetato (pH 5,0-5,5), citrato (pH 5,5-6,0), succinato (pH 6,0), histidina (pH 5,5-6,5), fosfato
10 (pH 6,0-8,0), o Tris (pH 8,0) para estudiar el efecto del tampón y del pH sobre la estabilidad térmica de la proteína (Tabla 1). El análisis de la estabilidad de la proteína mediante cromatografía de exclusión por tamaños (SE-HPLC) reveló que los tampones acetato (pH 5,5), fosfato (pH 6,0),
15 histidina (pH 5,5-6,5), y succinato se comportaron mejor que los otros sistemas de tampones para la formulación de HIH685P. La estabilidad proteica máxima, tal como se determina mediante cromatografía de intercambio catiónico (CEX HPLC), se observó cuando se formuló HIH685P en tampón de
20 histidina a pH 6,0. Estos análisis también revelaron que la degradación del anticuerpo dio como resultado principalmente la formación de agregados, productos de escisión, y variantes de carga. Se observó que el pH óptimo para la estabilidad de HIH685P en tampón de histidina fue de 6,0, aunque la buena

estabilidad se observó en el intervalo de pH de 5,5 a 6,5. Basándose en estos resultados, se eligió el tampón de histidina 10 mM a pH 6,0 para la formulación del producto farmacológico (PF) de anticuerpo.

5 Tabla 1: Efecto del Tampón y del pH sobre la Estabilidad de HIH685P Incubado a 45 °C durante 28 Días

10	pH/Tampón	DO 405 ¹	% Total (RP-HPLC)	% Nativ o (SE-HPLC)	% Agregado (SE-HPLC)	% del Pico Principal (CEX-HPLC)	% del Pico Ácido (CEX-HPLC)	% del Pico Básico (CEX-HPLC)
15								
20	Material de Partida ² (sin incubación)	0,00	100	96,4	2,5	59,6	28,9	11,5

5	pH 8,0, Tris	0,2 5	95	73,0	20,7	5,8	89,2	5,1
	pH 8,0, Fosfat o	0,5 4	95	52,7	40,2	2,4	94,0	3,6
	pH 7,5, Fosfat o	0,3 3	97	66,5	27,8	5,3	94,7	0,0
	pH 7,0, Fosfat o	0,0 5	101	85,5	10,8	16,8	77,5	5,7
	pH 6,5, Fosfat o	0,0 1	100	90,1	6,1	26,0	67,0	7,0
10								
15								
20								
	pH 6,0, Fosfat o	0,0 0	100	92,3	4,0	31,0	57,5	11,5

5	pH 6,5, Histid ina	0,0 1	100	92,6	4,3	31,5	58,7	9,8
10	pH 6,0, Histid ina	0,0 1	100	92,3	4,3	34,9	52,2	13,0
15	pH 5,5, Histid ina	0,0 0	100	92,4	4,0	33,1	50,4	16,5
20	pH 6,0, Succin ato	0,0 0	99	92,3	4,5	32,3	56,4	11,4
20	pH 6,0, Citrat o	0,0 3	100	89,3	7,4	31,1	57,6	11,3

5	pH 5,5, Citrat o	0,0 5	100	88,6	8,0	27,3	58,7	14,1
	pH 5,5, Acetat o	0,0 0	101	92,8	3,5	32,5	54,3	13,2
	pH 5,0, Acetat o	0,0 0	100	91,6	3,7	29,5	52,1	18,4

15 Para los resultados mostrados en la Tabla 1, se ensayaron
 0,35 mL de HIH685P de 25 mg/mL en tampón de ensayo 10 mM en
 un vial de vidrio de borosilicato de Tipo 1 de 2 mL con un
 tapón de butil caucho 4432/50 revestido con FluroTec® durante
 28 días a 45. ¹La turbidez se informó como el cambio relativo
 20 de DO a 405 nm en comparación con el material de partida.
¹Los resultados del material de partida mediante SE-HPLC y
 CEX-HPLC fueron la media del material de partida para las 14
 formulaciones. DO = Densidad óptica; RP-HPLC = Cromatografía
 líquida de alto rendimiento de fase inversa; SE-HPLC =

Cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaños; CEX-HPLC = Cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio catiónico.

EJEMPLO 3: SELECCIÓN DE PROTECTORES CONTRA EL ESFUERZO POR 5 AGITACIÓN

El anticuerpo anti-Ang-2 HIH685P (es decir, Sustancia Farmacológica o "SF") exhibió una estabilidad limitada cuando se sometió a esfuerzo por agitación. El análisis de turbidez de la SF agitada demostró un incremento de densidad óptica
10 (D₀) a 405 nm cuando HIH685P se agitó en vórtex durante 120 minutos (Tabla 2, véanse los datos Sin Codisolvente). Este incremento de la turbidez indica una formación significativa de particulados como resultado del esfuerzo por agitación. La agitación de la formulación en ausencia de codisolvente
15 también dio como resultado un incremento significativo de la formación de agregados. La formulación con cualquiera de los codisolventes estudiados impidió el incremento dependiente de la agitación de la turbidez y de los niveles de agregados de HIH685P (Tabla 2). Sin embargo, la adición de un 0,2% de
20 Pluronic F68, 20% de PEG 300, 10% de PEG 300, y 20% de propilen glicol a la formulación disminuyó significativamente la estabilidad térmica de HIH685P tal como se determina mediante SE-HPLC y CEX-HPLC (Tabla 3). Las formulaciones que contuvieron polisorbato 20, polisorbato 80, y PEG 3350 no

tuvieron un efecto significativo sobre la estabilidad térmica de HIH685P tal como se determina mediante SE-HPLC y CEX-HPLC, lo que hizo que estos codisolventes fueran adecuados para la formulación de HIH685P (Tabla 3). El polisorbato 20 se eligió
5 como codisolvente orgánico para el desarrollo de una formulación de HIH685P, ya que estabilizó la proteína respecto del estrés por agitación, no tuvo ningún efecto sobre su estabilidad térmica, y requirió concentraciones menores de co-disolvente para estabilizar la proteína en
10 comparación con polietilen glicol.

Para los resultados de estabilidad del anticuerpo mostrados en la Tabla 2, se combinaron 0,8 mL de 5 mg/mL de HIH685P, en histidina 10 mM, pH 6,0 a 6,1 en un vial de vidrio de borosilicato de Tipo 1 de 2 mL con un tapón de
15 butil caucho 4432/50 revestido con FluroTec® con los codisolventes orgánicos y se sometieron a 120 minutos de agitación en vórtex. ¹La turbidez se informó como el cambio relativo de D₀ a 405 nm en comparación con el material de partida. ¹Los resultados del material de partida mediante SE-
20 HPLC y CEX-HPLC fueron la media del material de partida para las nueve formulaciones. D₀ = Densidad óptica; RP-HPLC = Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa; SE-HPLC = Cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaños.

Tabla 2: Efecto de los Codisolventes Orgánicos sobre la Estabilidad del Anticuerpo - Agitación

5	Codisolvente Orgánico	DO 405 ¹	% Total (RP-HPLC)	% Nativo (SE-HPLC)	% Agregado (SE-HPLC)	% del Pico Principal (CEX-HPLC)	% del Pico Ácido (CEX-HPLC)	% del Pico Básico (CEX-HPLC)
10	Material de Partida ² (Sin agitación en vórtex)	0,00	100	98,3	0,6	59,3	32,8	7,9
15	Sin Codisolvente	0,25	103	76,6	22,3	60,4	30,9	8,7
20	0,2% de Polisorbato 20	0,00	99	98,3	0,6	59,5	32,9	7,7

5	0,2% de Polisorb ato 80	0,00	99	98,2	0,6	59,4	32,8	7,8
	0,2% de Pluronic F68	0,00	98	98,3	0,7	59,4	32,7	7,9
	3,0% de PEG 3350	0,00	96	98,6	0,6	59,4	32,9	7,7
10	1,0% de PEG 3350	0,00	99	98,3	0,7	59,7	32,8	7,6
15	20% de PEG 300	0,01	101	98,1	0,8	57,6	33,1	9,3
	10% de PEG 300	0,01	100	97,9	0,9	59,0	32,7	8,2
	20% de Propilen Glicol	0,00	101	98,1	0,8	59,7	32,5	7,8

20 Tabla 3: Efecto de los Codisolventes Orgánicos sobre la Estabilidad del Anticuerpo - Térmico

5	Codisolvente Orgánico	DO 405 ¹	% Total (RP)	% Nativo (SE)	% Ag reg. (SE)	% del Pico Principal (CEX)	% del Pico Ácido (CEX)	% del Pico Básico (CEX)
10	Material de Partida 2 (sin incubación)	0,00	100	98,3	0,6	59,3	32,8	7,9
15	Sin Codisolvente	0,01	97	95,3	0,7	35,1	53,8	7,3
	0,2% de Polisorbato 20	0,01	97	95,3	0,7	34,9	53,7	7,4
20	0,2% de Polisorbato 80	0,01	97	95,1	0,9	34,9	53,8	7,5
	0,2% de Pluronic F68	0,01	96	95,1	0,6	31,2	53,1	9,3

5	3,0% de PEG 3350	0,01	96	95,7	0,8	35,0	52,4	7,9
	1,0% de PEG 3350	0,01	96	96,0	0,7	35,5	52,7	7,6
	20% de PEG 300	0,12	103	71,5	5,0	5,1	81,5	0,0
	10% de PEG 300	0,06	100	91,6	1,5	5,6	76,6	0,0
10	20% de Propilen Glicol	0,00	98	92,2	0,8	34,3	52,5	8,2

Para los resultados de estabilidad del anticuerpo mostrados en la Tabla 3, se combinaron 0,35 mL de 5 mg/mL de HIH685P, en histidina 10 mM, pH 6,0 a 6,1 en un vial de vidrio de borosilicato de Tipo 1 de 2 mL con un tapón de butil caucho 4432/50 revestido con FluroTec® con los codisolventes orgánicos y se sometieron a 45 °C durante 28 días. ¹La turbidez se informó como el cambio relativo de DO a 405 nm en comparación con el material de partida. ¹Los resultados del material de partida mediante SE-HPLC y CEX-HPLC fueron la media del material de partida para las nueve formulaciones. DO = Densidad óptica; RP = Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa; SE =

Cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaños; CEX = Cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio catiónico.

5 EJEMPLO 4: SELECCIÓN DE PROTECTORES CONTRA EL ESFUERZO TÉRMICO

Se examinaron estabilizadores tales como carbohidratos, aminoácidos, y sales inorgánicas en función de su capacidad de incrementar la estabilidad térmica de HIH685P. Se presenta un resumen de los estabilizadores térmicos que se examinaron en la Tabla 4. Las formulaciones que contenían un 20% de sacarosa, 10% de manitol, y 20% de trehalosa tuvieron la menor cantidad de degradación de HIH685P tal como se determina mediante análisis de SE-HPLC y CEX-HPLC tras el estrés térmico. Sin embargo, la formulación con manitol desestabilizó la proteína en los múltiples ciclos de congelación y descongelación. HIH685P tuvo una estabilidad similar al estrés térmico cuando se formuló con sacarosa o trehalosa. La sacarosa se eligió como estabilizador térmico para el desarrollo de una formulación líquida de HIH685P.

20 HIH685P exhibió una estabilidad máxima cuando se formuló en presencia de histidina, polisorbato 20, y sacarosa a pH 6,0. Se eligió un 10% de sacarosa para la formulación de PF de HIH685P, que es prácticamente iso-osmolar. Las rutas de degradación principales identificadas durante el desarrollo

de la formulación líquida de HIH685P fueron la formación de agregados, productos de escisión, y variantes de carga, y la velocidad más alta de degradación (incremento de las variantes de carga) se observó cuando la proteína se incubó a 45 °C.

Tabla 4: Efecto de los Estabilizadores Térmicos sobre la Estabilidad

Estabilizador Térmico	DO 405 nm ¹	% Total (RP-HPLC)	% Nativo (SE-HPLC)	% Agregado (SE-HPLC)	% del Pico Principal (CEX-HPLC)	% del Pico Ácido (CEX-HPLC)	% del Pico Básico (CEX-HPLC)
Material de Partida ²	0,00	100	97,7	1,5	58,7	31,5	9,8
Sin Estabilizador	0,02	100	92,9	3,7	32,0	55,2	12,8

5	NaCl 150 mM	0,11	101	79,6	17,5	35,4	50,1	14,4
	10% de Sacaro sa	0,01	100	93,9	2,7	32,7	54,3	13,0
	20% de Sacaro sa	0,01	101	94,2	2,4	33,5	53,4	13,2
	20% de Sorbit ol	0,10	101	94,4	1,9	24,5	62,7	12,9
10	10% de Manito l	0,01	99	94,4	2,3	33,1	53,1	13,8
	20% de Trehal osa	0,01	100	94,7	2,0	33,6	52,9	13,6
	5% de Glicer ol	0,09	103	88,0	8,1	4,7	92,1	3,1
20	3% de Argini na	0,05	99	83,0	13,5	35,2	46,4	18,5
	3% de Glicin a	0,01	102	93,7	3,0	29,1	58,2	12,7

Para los resultados de estabilidad del anticuerpo mostrados en la Tabla 4, se sometió a 0,35 mL de histidina 10 mM, pH 6,0 a 6,2, 0,2% de Polisorbato 20, y 25 mg/mL de HIH685P, más el estabilizador térmico indicado, en un vial de
5 vidrio de borosilicato de Tipo 1 de 2 mL con un tapón de butil caucho 4432/50 revestido con FluroTec® a 45 °C durante 28 días. ¹La turbidez se informó como el cambio relativo de DO a 405 nm en comparación con el material de partida. ¹Los resultados del material de partida mediante SE-HPLC y CEX-
10 HPLC representan los valores medios del material de partida para las diez formulaciones no incubadas a 45 °C. DO = Densidad óptica; RP = Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa; SE = Cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaños; CEX =
15 Cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio catiónico.

EJEMPLO 5: FORMULACIÓN FARMACÉUTICA LÍQUIDA ESTABLE

En conclusión, se produjo PF de HIH685P en forma líquida en una formulación tamponada acuosa optimizada que contuvo
20 histidina 10 mM, pH 6,0, 0,2% (p/v) de polisorbato 20, 10% (p/v) de sacarosa, y 25 mg/mL de HIH685P. El PF de HIH685P a 25 mg/mL fue físicamente y químicamente estable cuando se sometió a diversas condiciones de esfuerzo (Tabla 5). No hubo efecto sobre el pH, aspecto, turbidez, o la cantidad de

HIH685P recuperada cuando el PF se agitó en vórtex, se congeló y descongeló múltiples veces, o se incubó a 25 °C durante 14 días. Después de 28 días de incubación a 37 °C, el PF estuvo un 0,6% más degradado respecto de una muestra de control, sin esfuerzo, tal como se determina mediante análisis SE-HPLC, y un 10,1% más degradado (disminución en % del pico principal) tal como se determina mediante análisis CEX-HPLC. Después de 28 días de incubación a 45 °C, el PF estuvo un 3,6% más degradado en comparación con un control sin esfuerzo, tal como se determina mediante análisis SE-HPLC, y un 23,8% más degradado (disminución en % del pico principal) tal como se determina mediante análisis CEX-HPLC. No se observó una pérdida significativa de potencia, tal como se determina mediante el uso del ensayo de unión de HIH685P descrito más adelante, para ninguna de las muestras sometidas a esfuerzo.

Tabla 5: Estabilidad de Esfuerzo de 25 mg/mL de Anticuerpo Anti-Ang-2

5

10

15

20

Ensayo de Esfuerzo	Sin Esf.	Agitación		Incubación a 45 °C		Incubación a 37 °C		Incubación a 25 °C		Con g./Des c.
Duración del Esfuerzo	0 min	60 min	120 min	14 días	28 días	14 días	28 días	14 días	28 días	8 ciclos
¹ DO 405 nm	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
% Total (RP-HPLC)	100	100	99	101	103	101	103	101	102	97
% Nativo (SE-HPLC)	97,0	97,1	96,9	95,6	93,4	96,6	96,4	96,8	97,1	96,8
% Agregado (SE-HPLC)	1,9	1,9	1,9	1,8	3,5	1,6	1,7	1,6	1,7	1,6

5	% del Pico Principal (CEX-HPLC)	56,0	56,1	55,9	42,8	32,2	50,4	45,9	55,1	53,5	55,7
10	% del Pico Ácido (CEX-HPLC)	27,0	26,9	27,0	39,2	51,5	30,8	37,0	27,3	29,1	27,2
15	% del Pico Básico (CEX-HPLC)	17,0	17,0	17,1	18,0	16,3	18,8	17,1	17,7	17,4	17,1
20	² Ensayo de Unión (% Potencia Relativa)	105	NP	111	NP	99	NP	122	NP	107	110

La potencia del HIH685P formulado se determinó midiendo la capacidad de HIH685P de bloquear la unión de una proteína de fusión de angiopoietina-2 humana marcada con His (hAng2-His) a una placa revestida con una proteína de fusión Tie2 humana-Fc murino (hTie2-mFc) por medio de un ELISA de tipo sándwich competitivo (el ensayo de unión). HAng2-His se tituló con cantidades variables de HIH685P. La concentración de HAng2-His se calculó suponiendo un peso molecular monomérico de 50,1 kDa. Los complejos ligando-anticuerpo se incubaron durante 1 hora a 25 °C antes de transferirlos a placas de microtitulación revestidas con el hTie2-mFc. Después de una incubación de una hora, los pocillos se lavaron y el hAng2-His unido se detectó con un anticuerpo monoclonal anti-marcador His conjugado a HRP. El valor de CI_{50} calculado, definido como la concentración de anticuerpo necesaria para bloquear un 50% de la unión de hAng2 marcada con His a Tie2-mFc, se usó como indicador de la potencia del bloqueo.

Para los resultados de estabilidad del anticuerpo mostrados en la Tabla 5, se combinaron 0,35 mL de histidina 10 mM, pH 6,0 a 6,1, 0,2% de Polisorbato 20, 10% de Sacarosa, y 25 mg/mL de HIH685P, en un vial de vidrio de borosilicato de Tipo 1 de 2 mL con un tapón de butil caucho 4432/50 revestido con FluroTec® con los codisolventes orgánicos y se sometieron a los diversos esfuerzos mencionados. ⁴⁰⁵¹La

turbidez se informó como el cambio relativo de DO a 405 nm en comparación con el material de partida. ¹Los criterios de aceptación para el ensayo de unión fueron un 50-150% del patrón de referencia. DO = Densidad óptica; RP =
5 Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa; SE = Cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaños; CEX = Cromatografía líquida de alto rendimiento de intercambio catiónico.

EJEMPLO 6: ESTABILIDAD DEL ANTICUERPO ANTI-ANG-2 FORMULADO

10 Se llevaron a cabo estudios de estabilidad para determinar tanto la estabilidad de almacenamiento como la estabilidad de esfuerzo de la formulación de anticuerpo anti-Ang-2 que contenía 25 mg/mL de anticuerpo, histidina 10 mM, pH 6,0 ± 0,3, 0,2% de polisorbato 20, y 10% de sacarosa. Se usaron
15 ensayos de turbidez y RP-HPLC para estudiar la estabilidad física del anticuerpo. La estabilidad física se define como la recuperación de las formas solubles del anticuerpo anti-Ang-2 en disolución. La pérdida de proteína se pudo deber a la precipitación de la proteína o a la adsorción superficial.
20 La presencia de particulados en disolución se puede detectar mediante inspección visual o mediante medidas de densidad óptica (DO) a 405 nm (medidas de turbidez). En este último ensayo, un incremento de DO indica un incremento de turbidez debido a la formación de particulados. La presencia de

particulados tal como se determina mediante las medidas de DO indica que la muestra no ha podido mantener la estabilidad. La recuperación de anticuerpo se mide mediante RP-HPLC. En el ensayo de RP-HPLC, el anticuerpo anti-Ang-2 se eluye de la
5 columna de fase inversa en forma de un único pico. La concentración de cada muestra de ensayo se determina a partir del área del pico del anticuerpo eluido comparado una curva de calibración generada mediante el uso de patrones de anticuerpos de cargas proteicas definidas.

10 La estabilidad química se refiere a la integridad de la estructura química del anticuerpo anti-Ang-2 en una muestra. La mayor parte de la inestabilidad química se puede atribuir a la formación de formas modificadas de manera covalente del anticuerpo, (p.ej. agregados covalentes, productos de
15 escisión, o variantes de carga) y formas modificadas de manera no covalente del anticuerpo (p.ej. agregados no covalentes). Hasta ahora, los únicos productos de degradación de HIH685P que se han detectado son especies que difieren en el peso molecular o la carga. Los productos de degradación de
20 peso molecular superior e inferior se pueden separar del anticuerpo nativo mediante SE-HPLC. El porcentaje de forma nativa en el método cromatográfico de exclusión por tamaños se determina mediante la proporción del área del pico de la forma nativa respecto del área total de todos los picos de

anticuerpo anti-Ang-2.

Las formas variantes de carga del anticuerpo anti-Ang-2 se resolvieron del anticuerpo nativo mediante el uso de la cromatografía de intercambio catiónico. Los picos que eluyeron de la columna de CEX-HPLC con tiempos de retención menores que los del pico principal se marcaron como "Picos Ácidos", mientras los que eluyeron de la columna de CEX-HPLC con tiempos de retención más largos que los del pico principal se marcaron como "Picos Básicos". El porcentaje de anticuerpo anti-Ang-2 degradado en el método cromatográfico de intercambio catiónico se determina mediante el cambio en el porcentaje relativo de las áreas de los picos principal, ácido, y básico en comparación con el área total de todos los picos de anticuerpo anti-Ang-2.

El estudio del anticuerpo en condiciones aceleradas se llevó a cabo sometiendo al anticuerpo a una diversidad de ensayos de esfuerzo. Estos ensayos representan las condiciones de manipulación extremas a las que la sustancia farmacológica formulada se puede ver sometida durante la fabricación, el almacenamiento, o el transporte del producto farmacológico. El anticuerpo anti-Ang-2 formulado se relleno en viales de policarbonato de 5 mL para la agitación, los ciclos de congelación/descongelación, y las condiciones de almacenamiento congelado. El anticuerpo formulado se relleno

en viales de vidrio para examinar la estabilidad de esfuerzo a temperaturas elevadas.

EJEMPLO 7: ESTABILIDAD DE ALMACENAMIENTO

No se observó ningún cambio en la estabilidad física y química de la formulación de anticuerpo HIH685P de 25 mg/mL que contuvo histidina 10 mM, pH 6,0 $\pm$ 0,3, 0,2% de polisorbato 20, y 10% de sacarosa, cuando se almacenó durante seis meses a -80 °C, -30 °C, -20 °C, y 5 °C, y durante nueve meses a 5 °C. Se observó una ligera disminución de la actividad de unión (ensayo de competición mediante ELISA descrito anteriormente) a los 6 meses a -80 °C, -30 °C, y -20 °C, es decir, ~86%, ~84%, y ~91% del valor inicial, respectivamente. Véase la Tabla 6.

EJEMPLO 8: ESTABILIDAD DE ESFUERZO

La estabilidad de esfuerzo del anticuerpo anti-Ang-2 (HIH685P) de 25 mg/mL formulado en histidina 10 mM, pH 6,0 $\pm$ 0,3, 0,2% de polisorbato 20, 10% de sacarosa se determinó sometiendo a la formulación a agitación, esfuerzo térmico (45 °C, 37 °C, 25 °C), y esfuerzo por congelación/descongelación. Los 0,35 mL de la formulación se rellenaron en un vial de vidrio de borosilicato de Tipo 1 de 2 mL equipado con un tapón de butil caucho 4432/50 revestido con FLUROTEC. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

EJEMPLO 9: DETERMINACIÓN DE LA MASA MOLECULAR

Se usó una serie de técnicas analíticas, bioquímicas y biofísicas para caracterizar el anticuerpo HIH685P formulado. Los pesos moleculares de las cadenas pesadas y ligeras de muestras de anticuerpo HIH685P glicosilado y sin glicosilar se determinaron tras un análisis de electroforesis capilar - dodecilsulfato sódico (CE-SDS) en condiciones reductoras. Las muestras se desnaturalizaron en un 0,5% p/v de dodecilsulfato sódico (SDS) y ditiotreitól 40 mM (DTT) a 60 °C durante 10 min. Tras la desnaturalización y la reducción, se añadió tampón G7 1x v/v (1% de Nonidet 40 y fosfato sódico 50 mM de pH 7,5) a las muestras. La desglicosilación de HIH685P (50 µg) se realizó mediante la adición de 1250 unidades de Péptido N-glicosidasa F (PNGasa F) e incubación durante tres horas a 37 °C. Las muestras de control sin tratar se prepararon de forma similar, excepto porque la enzima PNGasa F se omitió de la incubación de tres horas. Las muestras se desalaron tras la incubación para eliminar los componentes del tampón de reacción que pueden interferir con el análisis CE-SDS. Las muestras desaladas se desnaturalizaron completamente en un 1% p/v de SDS y 4,5% p/v de β-mercaptoetanol y se incubaron a 80 °C durante 10 min. Se añadió un patrón de peso molecular de 10 kDa (Beckman Coulter) a cada muestra y se usó como patrón interno para

determinar la identidad de los picos y calcular la movilidad de las proteínas.

Tabla 6: Estabilidad de anticuerpo HIH685P de 25 mg/mL en histidina 10 mM, pH 6,0, 0,2% de Polisorbato 20, 10% de Sacarosa

	Condiciones de Almacenamiento	-80 °C/ 6 meses	-30 °C/ 6 meses	-20 °C/ 6 meses	5 °C/ 6 meses	5 °C/ 9 meses
	Aspecto	Pasado	Pasado	Pasado	Pasado	Pasado
	pH	6,1	6,1	6,1	6,0	6,1
10	Turbidez (D0 a 405 nm) ¹	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	% de REGN910 Total recuperado (RP-HPLC)	105	105	107	102	105
15	Pureza mediante HPLC de Exclusión por Tamaños	97,3	96,8	96,8	97,1	96,6
20	% de pureza del pico principal					
	% de especies de HMW	1,8	1,9	1,9	1,8	1,7

5	Análisis de Variantes de Carga Mediante CE-HPLC					
	% de región 1 (ácida)	28,3	28,1	27,9	28,1	27,4
	% de región 2 (principal)	55,5	55,9	55,8	55,6	56,3
10	% de región 3 (básica)	16,2	16,0	16,3	16,4	16,2
15	Ensayo de Unión (% de Patr. de Ref.)	85,95	84,3	90,9	>100	NP

Se observaron tres picos principales en los electroferogramas de las muestras de control sin tratar de HIH685P. El pico 1 representa una cadena ligera reducida con un peso molecular calculado de aproximadamente 28 kDa (34,0-34,1% del área total de los picos). Los picos 2 y 3 representan una cadena pesada sin glicosilar (~51 kDa; 3,1-3,8%) y una cadena pesada glicosilada (~56 kDa; 62,2-62,8% del área total de los picos), respectivamente. La suma de las cadenas pesadas y ligeras (picos 1, 2, y 3) representa =99%

Tabla 7: Estabilidad de Esfuerzo

[illegible]

5	% de REGN910 Total recuperado (RP-HPLC)	10 0	1 0 0	99	101	103	10 1	103	10 1	10 2	97
10	Pureza mediante SE- HPLC % de pureza del pico principal	97 ,0	9 7 , 1	96 ,9	95, 6	93, 4	96 ,6	96, 4	96 ,8	97 ,1	96, 8
15	% de especies de HMW	1, 9	1 , 9	1, 9	1,8	3,5	1, 6	1,7	1, 6	1, 7	1,6

101520

En las muestras tratadas con PNGasa F, hubo una disminución sustancial de la intensidad del pico 3 asociada a un incremento concomitante de la intensidad del pico 2 en cada electroferograma, lo que indica la eliminación de la cadena de glicano de la cadena pesada glicosilada. El porcentaje del área media corregida del pico 2 a partir de los electroferogramas generados tras la electroforesis capilar de las muestras de lotes de HIH685P tratadas con PNGasa F (66%) fue equivalente a la suma de los porcentajes de área media de los picos 2 y 3 de los electroferogramas generados tras la electroforesis capilar de las muestras de control no tratadas con PNGasa F (66%), lo que indica la desglicosilación completa de la cadena pesada tras la incubación con PNGasa F. Como se esperaba, el peso molecular y el tiempo de migración relativo de la cadena ligera no cambiaron.

La dispersión de luz láser multiángulo (MALLS) es un método analítico que proporciona una estimación de la masa molecular de una proteína o glicoproteína. Se analizó la masa molar de HIH685P nativo conectando la celda de flujo de un detector de dispersión de luz a una columna de filtración en gel para permitir el análisis de la masa molecular de cada componente de sustancia farmacológica por separado (SEC-

MALLS). La concentración de proteína se monitorizó mediante detectores del índice de refracción diferencial y de absorbancia. Las muestras de lotes de HIH685P formulado se inyectaron directamente en un gel TSK G3000SWxl (Tosoh Biosciences, cat. 08541; dimensiones de la columna 0,78 cm x 30 cm, 5 μ m de tamaño de partícula, y porosidad de 250 Å), pre-equilibrada en tampón de fosfato sódico 10 mM, NaCl 500 mM, pH 6,1 (tampón SEC). Los datos se analizaron mediante el programa informático Astra (Wyatt Technology) con el uso del incremento del índice refractivo específico, que se define como el cambio del índice refractivo dividido por el cambio de concentración de proteína (dn/dc), corregido para la fuerza iónica elevada del tampón de la fase móvil. Mediante el análisis SEC-MALLS, el pico principal (pico 4, volumen de elución de ~7,9 mL) para HIH685P correspondió a un peso molecular de aproximadamente 151 kDa. La masa molar identificada para el pico principal (pico 4) correspondió al anticuerpo anti-Ang-2 intacto, que fue la especie predominante presente en disolución (96,1-96,9% del área total de los picos de proteína). Se detectó un porcentaje muy pequeño de dos especies de peso molecular elevado, que correspondían al pico 2 (volumen de elución de ~6,2 mL) y al pico 3 (volumen de elución de 6,5 mL) y dos especies de peso molecular bajo, que correspondían al pico 5 (volumen de

elución de ~8,4 mL) y al pico 6 (volumen de elución de ~9,8 mL), en todas las muestras ensayadas de HIH685P formulado. La masa molar calculada del pico 3 (volumen de elución de ~6,5 mL) de aproximadamente 300 kDa es coherente con una forma
5 dimérica del anticuerpo HIH685P, y representa una fracción pequeña (1,5-1,9%) de las formas de pesos moleculares totales del anticuerpo presentes en disolución. El peso molecular calculado para el pico 5 (volumen de elución de ~8,4 mL) es de aproximadamente 66 kDa y representa =1,5% de las formas de
10 pesos moleculares totales presentes en la muestra. El pico 6 representa ~0,2-0,3% del área total de los picos. Los resultados del análisis SEC-MALLS de la sustancia farmacológica de HIH685P demostró que la mayoría de la proteína existe en forma de un anticuerpo intacto con una
15 masa molar media de aproximadamente 151 kDa.

Se analizaron adicionalmente lotes independientes del HIH685P formulado para confirmar el peso molecular de las proteínas intactas por medio de la medida de la masa. Se inyectaron 1,5 µg de cada muestra de proteína en una columna
20 BEH130 C18 de 1,7 µm acoplada a un espectrómetro de masas Waters Synapt para la medida de la masa. Los espectros de masas ESI-TOF se estudiaron en busca de las proteínas intactas mediante el uso de un algoritmo de entropía máxima con 11 iteraciones. Basándose en las secuencias de cADN de

las cadenas pesada y ligera de HIH685P, se predijo que el anticuerpo intacto (con la Lys C-terminal de la cadena pesada eliminada) tendría un peso molecular de 144604,4 Da. Los espectros de masas estudiados de los lotes de HIH685P intacto
5 mostraron un patrón similar, y cada espectro contuvo múltiples picos que diferían en masas de 146 daltons (fucosa) o 162 daltons (galactosa), lo que sugiere la presencia de una micro-heterogeneidad relacionada con la glicosilación. Estas masas de glicanos se obtuvieron restando el peso molecular
10 predicho de 144604,4 de las masas intactas observadas. Por ejemplo, el 2° pico de ESI/MS tiene una m/z de 147493 Da, menos el PM del MAb a 144604,4 Da deja la masa de glicano en 2889 Da. Debido a que los glicanos se añaden a ambos lados de Fc, la masa del glicano debería ser 1445 Da.

15 Estas masas de glicano se usaron para asignar las formas estructurales principales de los glicanos de HIH685P. El análisis demostró que estos glicanos están compuestos principalmente de estructuras bi-antenas complejas fucosiladas, con 0, 1, y 2 galactosas en los extremos de las
20 cadenas de glicano. La diferencia de masas entre la masa predicha y observada (4 Daltons) para la secuencia de aminoácidos de la proteína estuvo dentro de las especificaciones de exactitud de masas del MS Synapt. Estos resultados confirmaron la identidad de HIH685P a nivel de la

secuencia primaria.

EJEMPLO 10: DETERMINACIÓN DEL PUNTO ISOELÉCTRICO

Se analizó HIH685P mediante isoelectroenfoque (IEF) unidimensional en condiciones nativas para determinar el punto isoelectrico (pI) del anticuerpo intacto. Se incluyó una serie de patrones de pI en el estudio, y las bandas de proteínas se visualizaron mediante tinción azul coloidal. Todas las preparaciones de muestras de HIH685P exhibieron un total de ocho bandas de intensidad variable que migraron entre un pI de 7,9 y 8,4, y la forma dominante tuvo un pI de 8,2. La banda que migró a un pI de aproximadamente 8,2 exhibió un pI ligeramente más bajo que el pI predicho de 8,6 para el anticuerpo intacto. Esta banda principal representa muy probablemente el anticuerpo intacto completamente glicosilado que carece de la lisina C-terminal (pI predicho de 8,54). Esta interpretación es coherente con el análisis mediante espectrometría de masas de la cadena pesada tras la digestión proteolítica y la separación en fase inversa. En el análisis mediante espectrometría de masas, se observó que el péptido C-terminal dominante de la cadena pesada de HIH685P carecía del residuo de lisina terminal, que se predijo que estaba presente a partir de la secuencia de cADN. Se observaron tres variantes básicas menores (que correspondían a un intervalo de pI de 8,3-8,4). Sin desear limitarse por la

teoría, estas especies menores pueden representar formas parciales del anticuerpo, tales como una forma de anticuerpo que posee solamente un dímero de cadenas pesadas (pI predicho de 8,9), o un dímero de cadenas pesadas que carecen de una o dos lisinas C-terminales. De manera alternativa, estas especies pueden ser coherentes con una cantidad pequeña de una forma variante cargada del anticuerpo intacto que contiene una o dos lisinas C-terminales. Esta interpretación es coherente con el análisis espectral de masas de la cadena pesada después de la digestión con tripsina y la separación de los péptidos mediante cromatografía en fase inversa. Se identificó que aproximadamente un 2,5% de la cadena pesada de HIH685P contenía la lisina C-terminal mediante espectrometría de masas.

Se predice que el pI de la forma monomérica nativa de la cadena ligera kappa de HIH685P es 6,4. No se detectó ninguna banda que correspondiera a un pI de 6,4 en las condiciones empleadas, lo que sugiere que hay presentes cantidades mínimas, si las hay, de cadena ligera libre en la preparación de HIH685P formulado. Aunque actualmente están sin identificar, hubo cuatro bandas menores adicionales que migraron a un pH más ácido respecto de la banda principal (que correspondió a un intervalo de pI de 7,9-8,1) en todas las muestras ensayadas, y se puede especular que representan

anticuerpos glicosilados intactos con formas desamidadas, enlaces disulfuro intermoleculares formados de manera incorrecta, o cantidades pequeñas de formas truncadas del anticuerpo.

5 La heterogeneidad de cargas del HIH685P formulado también se estudió cuantitativamente mediante isoelectroenfoque con el uso de un método basado en electroforesis capilar (cIEF). Para este estudio, cada muestra de HIH685P se diluyó a 0,4 mg/mL (100 µg) en gel de cIEF (Beckman Coulter, cat. 477497) que contenía arginina 39 mM, ácido iminodiacético 2,3 mM, y Pharmalytes 3-10. (GE Healthcare; 12 µL). Se observó un total de siete picos de intensidad variable que oscilaron de 7,77 a 8,48. El intervalo de pI de los picos relacionados con el producto observado mediante cIEF es ligeramente mayor que el intervalo de pI observado mediante el método de isoelectroenfoque basado en gel (intervalo de pI de 7,9 - 8,4) debido a la resolución incrementada del capilar. Se observaron patrones de picos cualitativos muy similares a partir de los electroferogramas de cada lote de SF ensayado. 15 Hubo un total de cuatro picos principales (picos 4-7) que representaron aproximadamente un 92 - 93% del área total de los picos. Aunque no se desea limitarse por la teoría, estos picos pueden representar anticuerpos intactos que carecen de la lisina C-terminal, formas truncadas o parciales del 20

anticuerpo, formas intactas no covalentes del anticuerpo, o formas con puentes disulfuro formados de manera incorrecta. Es posible que algunos de estos picos puedan surgir durante la preparación de las muestras o en las condiciones electroforéticas empleadas. El pico 4 representa la especie variante de carga dominante con un pI de aproximadamente 8,1 y porcentajes de áreas medias de los picos del 57,5% y 53,4% para cada uno de los dos lotes de muestras ensayadas de HIH685P formulado.

10 Para examinar adicionalmente la heterogeneidad de cargas del anticuerpo HIH685P formulado, se analizaron varias muestras mediante electroforesis en gel bidimensional. Para el método de gel 2-D, las proteínas se redujeron y después se separaron basándose en la carga en la primera dimensión
15 mediante el uso de isoelectroenfoque. Posteriormente, las especies cargadas separadas se resolvieron adicionalmente en la segunda dimensión basándose en el peso molecular mediante el uso de SDS-PAGE llevada a cabo en condiciones reductoras. Cada muestra de HIH685P reducida (2 µg), en presencia o
20 ausencia de patrones de pI 2-D de Bio-Rad, se cargó en tiras de gradiente de pH inmovilizado de pH 3-10 (IPG) para el análisis en la primera dimensión. Tras el isoelectroenfoque, las tiras de IPG se cargaron en geles de Tris-glicina Novex del 4-20% para el análisis en la segunda dimensión. La

segunda dimensión se analizó en presencia de patrones de peso molecular. Además, se incluyó una serie de patrones internos de pI conocidos en el análisis de isoelectroenfoque. Todas las proteínas se visualizaron mediante tinción con azul de Coomassie. Tras la electroforesis en gel 2-D y el análisis puntual de proteínas, todas las muestras de los lotes de HIH685P exhibieron patrones de puntos comparables, y hubo presentes especies variantes de carga similares, probablemente debido a una heterogeneidad equivalente de la cadena pesada. Se observó un total de tres puntos relacionados con HIH685P en el gel que correspondió a una masa aproximada de 55 kDa, y una forma muy abundante exhibió un pI que correspondió aproximadamente a 8,2. Este punto (pI de ~8,2) es coherente con el polipéptido de la cadena pesada glicosilado y reducido que carece de la lisina C-terminal, detectado mediante análisis de espectrometría de masas. Dos puntos menores sin identificar, detectados en el gel 2-D, exhibieron puntos isoeléctricos aproximadamente entre los pH 7,5-8,0. En un escenario teórico, es posible que estos puntos consistan en formas de la proteína desamidadas dependientes del ensayo o formas truncadas de la cadena pesada. De manera alternativa, es posible que el procesamiento de las muestras o los artefactos del gel hayan conducido a la extensión de los puntos, lo que da como resultado la aparición de puntos

menores adicionales de puntos isoelectricos variables.

Como se esperaba, la cadena ligera de HIH685P migró en el gel 2 D en forma de un único punto principal, que correspondió a un pI de aproximadamente 6,0 con un peso molecular de aproximadamente 25 kDa. También se observó un punto menor sin identificar (pI de ~ 5,8) con un peso molecular de alrededor de 25 kDa. Este punto puede representar un porcentaje pequeño de cadena ligera desamidada, que se detectó también en el análisis de espectrometría de masas.

EJEMPLO 11: MODIFICACIONES POST-TRADUCCIONALES

Como la mayoría de anticuerpos IgG1, la cadena pesada de HIH685P termina con la secuencia de aminoácidos esperada, Pro-Gly-Lys, con el residuo de Lys C-terminal susceptible a la eliminación mediante una carboxipeptidasa básica sin identificar durante la expresión de la proteína. La eliminación parcial de la Lys terminal podría conducir a una heterogeneidad de cargas en la sustancia farmacológica de anticuerpo. A partir del análisis de cartografía peptídica del HIH685P reducido, se confirmó que la mayoría del residuo Lys⁴⁵² C-terminal del péptido tríptico se eliminó de la cadena pesada, lo que dio como resultado un péptido C-terminal con una secuencia de ⁴⁴⁵SLSLSPG⁴⁵¹ (SEQ ID N°: 532). Solamente un porcentaje muy pequeño de péptido tríptico que contenía el

residuo de Lys C-terminal (⁴⁴⁵SLSLSPGK⁴⁵²; SEQ ID N°: 533) se observó en la cartografía triptica. Basándose en las áreas de los picos integradas de los dos péptidos de la cadena pesada C-terminales tripticos de cada lote de HIH685P, 5 aproximadamente un 1,0% y 1,5% de la cadena pesada del anticuerpo HIH685P contuvieron la Lys⁴⁵² C-terminal en los lotes toxicológicos y clínicos, respectivamente.

La desamidación no enzimática de asparagina es otra modificación común que se observa con frecuencia en los 10 anticuerpos. La desamidación, que se da por medio de la formación de un intermedio de succinimida, seguido de hidrólisis, da como resultado la formación de isoaspartato y aspartato. Cada suceso de desamidación introduce una carga negativa adicional en el anticuerpo y genera la 15 heterogeneidad de cargas. Un residuo de asparagina, seguido de glicina o serina en la secuencia primaria de aminoácidos, es con mucho el sitio más susceptible para la desamidación en una proteína. En HIH685P, dos residuos de asparagina de la cadena pesada (Asn³²⁰ y Asn³⁸⁹) van seguidos directamente por 20 residuos de glicina, y por lo tanto son sitios candidatos para la desamidación. El análisis de espectrometría de masas indicó que se dio poca desamidación en Asn³²⁰ en cualquiera de los lotes de muestras de HIH685P. El análisis de masas enfocado reveló que Asn³⁸⁹ se identificó en un péptido eluido

como el pico 53. Un péptido que contuvo una forma desamidada de Asn³⁸⁹ eluyó en el pico 52. Debido a otros péptidos que co-eluyeron en el pico 52, no fue posible obtener un análisis cuantitativo de la cantidad relativa de desamidación basándose en la señal UV. Sin embargo, mediante el uso de las intensidades iónicas de los espectros de masas, se determinó que el porcentaje relativo de Asn³⁸⁹ desamidada de los lotes de HIH685P fue menor del 2%. En la cartografía de péptidos reducidos de HIH685P, el análisis de espectrometría de masas identificó también el pico 49 como un péptido tríptico de la cadena ligera que contuvo una forma nativa de asparagina 94 seguida de serina. También se identificó un péptido equivalente, que contuvo una forma desamidada de Asn⁹⁴ de la cadena ligera (pico 48). La integración de estos dos picos reveló que aproximadamente un 4,2% de la cantidad total de esta asparagina estuvo presente en la forma desamidada en los lotes toxicológicos y clínicos. La asparagina 94 de la cadena ligera se identificó como el único péptido que contenía Asn-Ser que exhibió productos finales de desamidación en HIH685P. La Asn⁹⁴ de la cadena ligera está localizada en la tercera región determinante de la complementariedad (CDR). Debido a las condiciones estructuralmente alteradoras usadas para preparar las muestras de cartografía peptídica, no se puede descartar que la desamidación observada en Asn⁹⁴ se pueda

haber generado durante el procedimiento de digestión triptica. No se observó desamidación en ningún otro residuo de asparagina a ningún nivel detectable. El resultado sugiere que no se espera que la desamidación de la asparagina se dé a
5 ningún nivel apreciable durante la fabricación de HIH685P.

También se examinó la posible oxidación de los residuos de metionina superficiales, que podría afectar potencialmente a la estabilidad y actividad de HIH685P. HIH685P contiene tres residuos de metionina localizados en la cadena pesada. Se
10 predice que algunos de los residuos de metionina están localizados en la superficie del anticuerpo, lo que les hace susceptibles a la oxidación. La oxidación de la cadena lateral de metionina hasta la forma de sulfuro incrementa la masa de la cadena lateral en 16 daltons, y hace que la cadena
15 lateral sea más polar. El análisis exhaustivo de los datos de masas, centrado en los péptidos que contienen metionina, no reveló la oxidación de ninguno de los tres residuos de metionina en ninguno de los lotes ensayados de HIH685P, lo que indica que los procesos de expresión y purificación, así
20 como las condiciones de almacenamiento de las sustancias farmacológicas, no dan como resultado cambios químicos en la proteína.

EJEMPLO 12: PATRONES DE GLICOSILACIÓN

La glicosilación es una modificación post-traducciona

importante que puede conducir a la heterogeneidad de las masas moleculares de los anticuerpos. Los anticuerpos de isotipo IgG1 humanos contienen un único sitio de glicosilación con unión en asparagina (unión en N) canónico
5 localizado en la región constante de la cadena pesada (dominio Fc). El análisis de la cartografía tríptica de HIH685P reducido identificó dos glicopéptidos que correspondían a dos péptidos trípticos del dominio Fc (secuencias de aminoácidos de ²⁹⁸EEQFNSTYR³⁰⁶ (SEQ ID N°: 534)
10 y ²⁹⁴TKPREEQFNSTYR³⁰⁶ (SEQ ID N°: 535)). Las formas de glicano principales de estos glicopéptidos se dilucidaron basándose en el análisis de MS, y se resumen en la Tabla 8. El análisis de masas de los glicopéptidos reveló que el carbohidrato con unión en N de HIH685P está compuesto de manera predominante
15 por una estructura bi-antennar compleja, con una fucosa central y cero, uno, o dos residuos de galactosa en los extremos de la cadena de glicano. Estas estructuras son coherentes con las formas de glicano típicas halladas en los anticuerpos recombinantes expresados a partir de células
20 mamíferas. El análisis de LC/MS reveló también un péptido que contenía el sitio de glicosilación de Fc (Asn³⁰²), pero que no estaba ocupado por un glicano (pico 18 y pico 23). La integración de las áreas de los picos en los cromatogramas UV demostró que el 4,8% y 5,2% de los sitios con unión en N en

el Fc no estaban ocupados por un glicano en los lotes toxicológicos y clínicos, respectivamente. Estos resultados están de acuerdo con los análisis de electroforesis capilar. El análisis de MS de cada uno de los péptidos generados a partir de la cartografía triptica revela que HIH685P no tiene otros sitios de glicosilación con unión en N u O en la molécula de anticuerpo HIH685P.

Tabla 8: Asignaciones de Péptidos a Partir de la Cartografía Triptica

10

15

20

Pico Nº^a	Tiempo de Retención (min)^b	Identidad del Fragmento^c	Masa Peptídica Observada^d (Da)	Masa Peptídica Esperada^e (Da)	Comentarios
1	8,8	H220-223	471,294	471,269	
2	9,0	H340-343	447,287	447,269	
3	9,9	H326-331	734,390	734,374	
4	11,3	H219-223	599,390	599,364	
5	11,9	L184-188	624,303	624,275	
6	12,9	L184-190	889,461	889,429	
7	15,1	L208-211	522,279	522,255	
8	15,3	H361-365	604,334	604,306	
9	17,2	H216-223	941,611	941,554	
10	18,0	L19-24	706,372	706,343	
11	18,5	L208-214	868,376	868,349	
12	19,2	L104-107	487,331	487,300	

5 <
--

5	18	22,0	H298-306	1188,547	1188,505	no glicosilado
	19	22,6	L56-62	728,413	728,381	
	20	23,0	H294-306	3277,467	3277,387	Fuc(GlcNAc) ₂ (Man) ₃ (GlcNAc) ₂ (Gal) ₁
H294-306			3439,492	3439,440	Fuc(GlcNAc) ₂ (Man) ₃ (GlcNAc) ₂ (Gal) ₂	
10	21	23,1	H294-306	3115,411	3115,335	Fuc(GlcNAc) ₂ (Man) ₃ (GlcNAc) ₂
			H294-306	2969,325	2969,277	(GlcNAc) ₂ (Man) ₃ (GlcNAc) ₂
			H294-306	2766,276	2766,198	(GlcNAc) ₂ (Man) ₃ (GlcNAc) ₁
15	22	23,8	L146-149	559,340	559,311	
	23	24,2	H294-306	1670,876	1670,801	no glicosilado
	24	27,9	L150-169	2135,024	2134,961	
20	25	28,8	H67-75	1064,579	1064,561	
	26	29,5	H87-97	1245,589	1245,544	
	27	29,9	H65-75	1277,733	1277,683	
	28	30,6	H65-71	835,491	835,466	
	29	30,9	H445-452	787,493	787,443	Cadena Pesada con K C-terminal (1,5%)

5	30	32, 8	H445-451	659, 364	659, 349	Cadena Pesada con Eliminación de K C-terminal (=98, 5%)
	31	33, 2	H254-260	834, 459	834, 426	
H332-339			837, 515	837, 495		
10	32	35, 9	L189-207	2140, 139	2140, 073	
	33	37, 0	L191-207	1874, 980	1874, 919	
	34	37, 4	L184-207	2746, 385	2746, 338	
	35	38, 0	L47-55	978, 584	978, 549	
	36	40, 6	H344-365	2509, 374	2509, 328	
L146-169			2676, 313	2676, 262		
15	37	41, 1	H350-365	1872, 004	1871, 962	
			H139-152	1320, 696	1320, 670	
	38	44, 6	H366-375	1160, 680	1160, 622	
			H127-138	1185, 692	1185, 639	
39	45, 8	L170-183	1501, 801	1501, 750		
20	40	46, 3	L63-78	1631, 823	1631, 778	
			L25-46	2452, 250	2452, 213	
			H1-19	1881, 052	1880, 995	
	41	47, 2	H76-86	1337, 715	1337, 675	
	42	47, 9	L150-183	3618, 780	3618, 701	
H280-293			1676, 822	1676, 794		

5	43	48,5	L1-18	1883,018	1882,999	
	44	48,9	H261-279	2138,056	2138,019	
	45	49,8	H420-444	3043,452	3043,392	
	46	50,1	H422-444	2800,328	2800,259	
	47	51,0	L56-78	2342,233	2342,150	
10	48	51,9	L79-103	2997,316	2997,300	desamidación parcial de N ₉₄ S (4,2%)
	49	52,3	L79-103	2996,373	2996,292	
	50	52,7	L146-183	4160,162	4161,003	
	51	53,0	L79-108	3621,812	3621,683	
	52	53,4	H376-397	2544,165	2544,131	desamidación parcial de N ₃₈₉ G
15	53	53,7	H376-397	2543,220	2543,123	
	54	54,6	H39-64	2651,450	2651,322	
	55	55,0	H350-375	3014,715	3014,574	
	56	56,3	H398-414	1872,973	1872,914	
			H44-66	2166,157	2166,063	
20	57	57,7	H20-38	2203,060	2203,015	
	58	58,5	L109-126	1945,065	1945,019	
	59	61,5	H224-253	3333,696	3333,634	
	60	62,8	H228-253	2843,510	2843,450	
	61	63,6	H307-325	2227,254	2227,199	

5	62	64,2	L127-142	1796,938	1796,887	
	63	65,3	H307-322	1807,042	1806,999	
	64	65,7	H228-260	3659,800	3659,866	
	65	66,4	H376-414	4398,082	4398,027	
	66	69,5	L150-183	3618,780	3618,701	
10	67	73,1	H153-223	7635,962	7635,851	
	68	73,5	H153-219	7182,596	7182,592	
	69	74,0	H153-218	7054,603	7054,497	
	70	74,4	H153-215	6712,410	6712,307	
	71	76,4	H139-223	8938,581	8938,511	
15	72	76,8	H139-219	8485,280	8485,252	
	73	77,3	H139-218	8357,136	8357,157	
	74	77,6	H139-215	8014,698	8014,967	
	75	78,9	H98-126	1985,620	2985,548	

^aColumna 1: Números de picos que corresponden a los números de picos cromatográficos. ^bColumna 2: Tiempo de retención de cada pico de péptido en minutos. ^cColumna 3: Localización del péptido en las secuencias de HIH685P. H y L indican las secuencias localizadas en la cadena pesada y en la cadena ligera de HIH685P, respectivamente. ^dColumna 4: Masa peptídica determinada experimentalmente a partir del análisis mediante LC/MS y LC/MS/MS. ^eColumna 5: Masa peptídica

teórica calculada a partir de los sitios de escisión predichos por digestión con tripsina en la secuencia de aminoácidos de la secuencia de HIH685P.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende: (i) un anticuerpo que se une específicamente a angiopoyetina 2 humana (Ang-2 humana); (ii) un tampón a un pH de $6,0 \pm 0,3$; (iii) un detergente no iónico; y (iv) un estabilizador.
2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el anticuerpo comprende una HCDR1 de SEQ ID N°: 4, una HCDR2 de SEQ ID N°: 6, una HCDR3 de SEQ ID N°: 8, una LCDR1 de SEQ ID N°: 12, una LCDR2 de SEQ ID N°: 14, y una LCDR3 de SEQ ID N°: 16.
3. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el anticuerpo comprende un HCVD de SEQ ID N°: 18 y un LCVD de SEQ ID N°: 20.
4. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que
 - (a) más de un 96% de los anticuerpos tienen un peso molecular de $151 \text{ kDa} \pm 1 \text{ kDa}$;
 - (b) al menos un 53% de los anticuerpos tienen un punto isoeléctrico de alrededor de $8,13 \pm 0,01$; y
 - (c) de alrededor del 90% a alrededor del 92% de los anticuerpos están fucosilados.
5. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la concentración de anticuerpo es

de alrededor de 25 mg/mL $\pm$ 0,375 mg/mL, o alrededor de 50 mg/mL $\pm$ 7,5 mg/mL.

6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el tampón es histidina.

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en la que la concentración de histidina es 10 mM $\pm$ 1,5 mM.

8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el detergente no iónico es polisorbato 20.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la concentración de polisorbato 20 es de alrededor del 0,2% p/v $\pm$ 0,03%.

10. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que el estabilizador es sacarosa.

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la concentración de sacarosa es de alrededor del 10% $\pm$ 1,5% (p/v).

12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la concentración de anticuerpo es 25 mg/mL $\pm$ 3,75 mg/mL, el tampón es histidina 10 mM $\pm$ 1,5 mM, pH 6 $\pm$ 0,3, el detergente no iónico es un 0,2% p/v $\pm$ 0,03%, y el estabilizador es sacarosa del 10% p/v $\pm$ 1,5%.

13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que la concentración de anticuerpo

es 50 mg/mL $\pm$ 7,5 mg/mL, el tampón es histidina 10 mM $\pm$ 1,5 mM, pH 6 $\pm$ 0,3, el detergente no iónico es un 0,2% p/v $\pm$ 0,03%, y el estabilizador es sacarosa del 10% p/v $\pm$ 1,5%.

14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que al menos un 93% del anticuerpo tiene una conformación nativa después de 28 días a 45 °C.

15. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que al menos un 32% del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 28 días a 45 °C.

16. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que al menos un 97% del anticuerpo tiene una conformación nativa después de 28 días a 25 °C.

17. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que al menos un 53% del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 28 días a 25 °C.

18. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que al menos un 96% del anticuerpo tiene una conformación nativa después de 28 días a 37 °C.

19. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que al menos un 45% del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de 28 días a 37 °C.

20. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que al menos un 97% del anticuerpo tiene una conformación nativa después de seis meses a 5 °C.

21. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la que al menos un 55% del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de seis meses a 5 °C.

22. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en la que la potencia relativa en porcentaje del anticuerpo después de seis meses a 5 °C es al menos un 100% de la potencia del anticuerpo antes del almacenamiento.

23. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en la que al menos un 97% del anticuerpo tiene una conformación nativa después de seis meses a -80 °C.

24. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en la que al menos un 55% del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de seis meses a -80 °C.

25. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en la que la potencia relativa en porcentaje del anticuerpo después de seis meses a -80 °C es al

menos un 85% de la potencia del anticuerpo antes del almacenamiento.

26. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en la que al menos un 96% del anticuerpo tiene una conformación nativa después de seis meses a -30 °C.

27. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en la que al menos un 55% del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de seis meses a -30 °C.

28. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en la que la potencia relativa en porcentaje del anticuerpo después de seis meses a -30 °C es al menos un 84% de la potencia del anticuerpo antes del almacenamiento.

29. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en la que al menos un 96% del anticuerpo tiene una conformación nativa después de seis meses a -20 °C.

30. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en la que al menos un 55% del anticuerpo es la variante de carga principal del anticuerpo después de seis meses a -20 °C.

31. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en la que la potencia relativa en porcentaje del anticuerpo después de seis meses a -20 °C es al

menos un 90% de la potencia del anticuerpo antes del almacenamiento.

32. Una formulación farmacéutica que comprende (a) 25 mg/mL $\pm$ 3,75 mg/mL de un anticuerpo anti-Ang-2, (b) histidina 10 mM $\pm$ 1,5 mM, pH 6 $\pm$ 0,3, (c) 0,2% p/v $\pm$ 0,03% de polisorbato 20, y (d) 10% p/v $\pm$ 1,5% de sacarosa, en la que:

(a) el anticuerpo comprende un HCVD de SEQ ID N°: 18 y un LCVD de SEQ ID N°: 20;

(b) más de un 96% de los anticuerpos tienen un peso molecular de 151 kDa $\pm$ 1 kDa;

(c) al menos un 53% de los anticuerpos tienen un punto isoeléctrico de alrededor de 8,13 $\pm$ 0,01; y

(d) de alrededor del 90% a alrededor del 92% de los anticuerpos están fucosilados.

33. La formulación farmacéutica de la reivindicación 32 que consiste en (a) 25 mg/mL $\pm$ 3,75 mg/mL del anticuerpo, (b) histidina 10 mM $\pm$ 3 mM, pH 6 $\pm$ 0,3, (c) 0,2% p/v $\pm$ 0,03% de polisorbato 20, y (d) 10% p/v $\pm$ 1,5% de sacarosa, en agua.

34. Una formulación farmacéutica que comprende (a) 50 mg/mL $\pm$ 7,5 mg/mL de un anticuerpo anti-Ang-2, (b) histidina 10 mM $\pm$ 1,5 mM, pH 6 $\pm$ 0,3, (c) 0,2% p/v $\pm$ 0,03% de polisorbato 20, y (d) 10% p/v $\pm$ 1,5% de sacarosa, en la que:

(a) el anticuerpo comprende un HCVD de SEQ ID N°: 18 y un LCVD de SEQ ID N°: 20;

(b) más de un 96% de los anticuerpos tienen un peso molecular de 151 kDa $\pm$ 1 kDa;

(c) al menos un 53% de los anticuerpos tienen un punto isoeléctrico de alrededor de 8,13 $\pm$ 0,01; y

(d) de alrededor del 90% a alrededor del 92% de los anticuerpos están fucosilados.

35. La formulación farmacéutica de la reivindicación 34 que consiste en (a) 50 mg/mL $\pm$ 7,5 mg/mL del anticuerpo, (b) histidina 10 mM $\pm$ 1,5 mM, pH 6 $\pm$ 0,3, (c) 0,2% p/v $\pm$ 0,03% de polisorbato 20, y (d) 10% p/v $\pm$ 1,5% de sacarosa, en agua.

36. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en la que dicha composición está contenida en un recipiente.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, en la que el recipiente es un vial.

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 37, en la que el vial es de vidrio.

39. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, en la que el recipiente es una bolsa de goteo IV.

40. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, en la que la bolsa está hecha de poli(cloruro de vinilo).

41. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, en la que la bolsa está hecha de poliolefina.

42. Un equipo que comprende una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, un recipiente, e instrucciones.

43. El equipo de la reivindicación 42, en el que el recipiente es un vial de vidrio equipado con un tapón de caucho 4023/50 revestido con FLUROTEC.

p.de: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

MARCH 27, 2013

PTAS

YING-ZI YANG
777 OLD SAW MILL RIVER ROAD
TARRYTOWN, NY 10591

502286244

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 03/26/2013

REEL/FRAME: 030085/0162
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 7200PS

ASSIGNOR:
WALSH, SCOTT M.

DOC DATE: 01/22/2013

ASSIGNOR:
DIX, DANIEL B.

DOC DATE: 01/22/2013

ASSIGNEE:
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
777 OLD SAW MILL RIVER ROAD
TARRYTOWN, NEW YORK 10591

APPLICATION NUMBER: 61589427

FILING DATE: 01/23/2012

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: STABILIZED FORMULATIONS CONTAINING ANTI-ANG2 ANTIBODIES

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
 Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT										
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT										
CONVEYING PARTY DATA											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Name</th> <th>Execution Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Scott M. Walsh</td> <td>01/22/2013</td> </tr> <tr> <td>Daniel B. Dix</td> <td>01/22/2013</td> </tr> </tbody> </table>		Name	Execution Date	Scott M. Walsh	01/22/2013	Daniel B. Dix	01/22/2013				
Name	Execution Date										
Scott M. Walsh	01/22/2013										
Daniel B. Dix	01/22/2013										
RECEIVING PARTY DATA											
<table border="1"> <tr> <td>Name:</td> <td>Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</td> </tr> <tr> <td>Street Address:</td> <td>777 Old Saw Mill River Road</td> </tr> <tr> <td>City:</td> <td>Tarrytown</td> </tr> <tr> <td>State/Country:</td> <td>NEW YORK</td> </tr> <tr> <td>Postal Code:</td> <td>10591</td> </tr> </table>		Name:	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Street Address:	777 Old Saw Mill River Road	City:	Tarrytown	State/Country:	NEW YORK	Postal Code:	10591
Name:	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.										
Street Address:	777 Old Saw Mill River Road										
City:	Tarrytown										
State/Country:	NEW YORK										
Postal Code:	10591										
PROPERTY NUMBERS Total: 1											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Property Type</th> <th>Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Application Number:</td> <td>61589427</td> </tr> </tbody> </table>		Property Type	Number	Application Number:	61589427						
Property Type	Number										
Application Number:	61589427										
CORRESPONDENCE DATA											
Fax Number: <i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i> Email: ying-zi.yang@regeneron.com Correspondent Name: Ying-Zi Yang Address Line 1: 777 Old Saw Mill River Road Address Line 4: Tarrytown, NEW YORK 10591											
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	7200PS										
NAME OF SUBMITTER:	Ying-Zi Yang										
Total Attachments: 2 source=7200Ps_Assignment#page1.tif source=7200Ps_Assignment#page2.tif											

**United States Patent and Trademark Office**[Home](#) | [Site Index](#) | [Search](#) | [Guides](#) | [Contacts](#) | [eBusiness](#) | [eBiz alerts](#)
[News](#) | [Help](#)**Electronic Patent Assignment System****Confirmation Receipt**

Your assignment has been received by the USPTO.
The coversheet of the assignment is displayed below:

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT										
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT										
CONVEYING PARTY DATA											
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Scott M. Walsh</td><td>01/22/2013</td></tr><tr><td>Daniel B. Dix</td><td>01/22/2013</td></tr></tbody></table>	Name	Execution Date	Scott M. Walsh	01/22/2013	Daniel B. Dix	01/22/2013					
Name	Execution Date										
Scott M. Walsh	01/22/2013										
Daniel B. Dix	01/22/2013										
RECEIVING PARTY DATA											
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>777 Old Saw Mill River Road</td></tr><tr><td>City:</td><td>Tarrytown</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>NEW YORK</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>10591</td></tr></table>	Name:	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Street Address:	777 Old Saw Mill River Road	City:	Tarrytown	State/Country:	NEW YORK	Postal Code:	10591	
Name:	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.										
Street Address:	777 Old Saw Mill River Road										
City:	Tarrytown										
State/Country:	NEW YORK										
Postal Code:	10591										
PROPERTY NUMBERS Total: 1											

Property Type	Number
Application Number:	61589427
CORRESPONDENCE DATA Fax Number: Email: ying-zi.yang@regeneron.com <i>Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.</i> Correspondent Name: Ying-Zi Yang Address Line 1: 777 Old Saw Mill River Road Address Line 4: Tarrytown, NEW YORK 10591	
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	7200PS
NAME OF SUBMITTER:	Ying-Zi Yang
Signature:	/ying-Zi Yang/
Date:	03/26/2013
Total Attachments: 2 source=7200Ps_Assignment#page1.tif source=7200Ps_Assignment#page2.tif	
RECEIPT INFORMATION EPAS ID: PAT2327164 Receipt Date: 03/26/2013 Fee Amount: \$40	

[Return to home page](#)

[HOME](#) | [INDEX](#) | [SEARCH](#) | [eBUSINESS](#) | [CONTACT US](#) | [PRIVACY STATEMENT](#)

ASSIGNMENT

WHEREAS, I (WE), **Scott M. WALSH**, residing at 302 Watch Hill Drive, Tarrytown, New York 10591, a citizen of the United States of America; and **Daniel B. DIX**, residing at 55 Memory Trail, LaGrangeville, New York 12540, a citizen of the United States of America (HEREINAFTER CALLED "ASSIGNORS") am (are) inventor(s) of the invention(s) disclosed and/or claimed in the following patent application:

"Stabilized Formulations Containing Anti-Ang2 Antibodies"

Serial No. 61/589,427; filed 23 January 2012

WHEREAS, **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, a corporation organized and existing under the laws of the State of New York, with offices at 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10591-6707, U.S.A. (HEREINAFTER called "ASSIGNEE") is desirous of acquiring my (our) entire right, title and interest in, to, and under said application(s);

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to me (us) in hand paid, and other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I (WE), said ASSIGNOR(S), have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over unto said ASSIGNEE, its successors, legal representatives, and assigns, my (our) entire right, title and interest for all countries in and to any and all inventions which are disclosed and claimed, and any and all inventions which are disclosed but not claimed, in the above-described United States application(s), and in and to said United States Application(s) and all divisions, renewals, continuations, and continuations-in-part thereof, and all Patents of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property protection, including, without limitation, all applications for patents utility models, and designs which may hereafter be filed for said inventions in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such applications and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application(s) under the Patent Laws of the United States, the International Convention of 1883 and later modifications thereof, under the Patent Cooperation Treaty, under the European Patent Convention, or under any other available international agreement or under the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; and all forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which

may be granted for said inventions in any country or countries foreign to the United States and all extensions, renewals and reissues thereof;

AND I (WE) HEREBY authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any Official of any country or countries foreign to the United States whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, their successors, legal representatives and assigns, in accordance with this instrument;

AND I (WE) HEREBY covenant and agree that I (WE) have full right to convey the entire interest hereinafter assigned, and that I (WE) have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith;

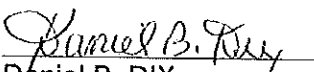
AND I (WE) HEREBY further covenant and agree that I (WE) will communicate to said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me (us) respecting said inventions, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisional, continuing, continuation-in-part, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper protection for said inventions in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I (WE) hereunto set my (OUR) hand(s) and seal the day and year set opposite our signatures.

Date: 1/22/13


Scott M. WALSH

Date: 1/22/13


Daniel B. DIX



OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

Bajo la Secretaría de Comercio para la Propiedad Intelectual y
el Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

27 de Marzo de 2013

PTAS

YING-ZI YANG
777 OLD SAW MILL RIVER ROAD
TARRYTOWN, NY 10591

502286244

LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO INSCRITO POR LA SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA MICROFILMADA SE ENCUENTRA A DISPOSICIÓN EN LA SALA DE BUSQUEDAS DE CESIONES EN EL NÚMERO DE CARRETE Y MARCO ABAJO REFERENCIADO.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE CESIONES DE MARCAS Y PATENTES. SI LLEGARE A ENCONTRAR CUALQUIER ERROR O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACIÓN, PUEDE CONTACTAR A LA SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE UNA SOLICITUD PARA CORRECCIÓN A: LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS, PARADA DE CORREO: SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 26/03/2013

CARRETE/MARCO: 030085/0162
NÚMERO DE PÁGINAS: 3

MEMORIAL: CESIÓN DE INTERESES DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PAR MÁS DETALLES)

NÚMERO DE EXPEDIENTE: 7200PS

CEDENTE:
WALSH, SCOTT M. FECHA DEL DOCUMENTO: 22/01/2013

CEDENTE:
DIX, DANIEL B. FECHA DEL DOCUMENTO: 22/01/2013

CESIONARIO:
REGENERON PHARMACEUTICAL, INC
777 OLD SAW MIL RIVER ROAD
TARRYTOWN, NUEVA YORK 10591

NÚMERO DE SOLICITUD: 61589427

FECHA DE PRESENTACIÓN: 23/01/2012

NÚMERO DE PATENTE:

FECHA DE EMISIÓN:

TÍTULO: FORMULACIONES ESTABLES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-ANG2

SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIÓN
DIVISIÓN DE LOS REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE

Versión electrónica v1.1
Versión hoja de estilo v1.1

TIPO DE COMUNICACIÓN:	NUEVA CESIÓN
NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	CESIÓN
DATOS DEL CEDENTE	
Nombre	Fecha de ejecución
Scott M. Walsh	22/01/2013
Daniel B. Dix	22/01/2013
DATOS DEL CESIONARIO	
Nombre:	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
Dirección:	777 Old Saw Mill River Road
Ciudad:	Tarrytown
Estado/país	NUEVA YORK
Código postal:	10591
NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de solicitud:	61589427
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de fax:	
<i>La correspondencia se enviará por correo de los EE.UU., en caso de que el envío por fax no sea exitoso.</i>	
E-mail:	ying-zi.yang@regeneron.com
Nombre de corresponsal:	Ying-Zi yang
Línea de dirección 1:	777 Old Saw Mill River Road
Línea de dirección 4:	Tarrytown, NUEVA YORK 10591
NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:	7200PS
NOMBRE DEL REMITENTE:	Ying-Zi Yang
Anexos totales: 2 Source=7250Ps_Assignment#page1.tif Source=7250Ps_Assignment#page2.tif	



Recibo de confirmación

Su cesión ha sido recibida por la USPTO.

La portada de la cesión se muestra a continuación:

02286244 06/03/2013

CESIÓN DE PATENTE

Versión electrónica v1.1

Versión hoja de estilo v1.1

TIPO DE COMUNICACIÓN:	NUEVA CESIÓN
NATURALEZA DE LA TRANSMISIÓN:	CESIÓN
DATOS DEL CEDENTE	
Nombre	Fecha de ejecución
Scott M. Walsh	22/01/2013
Daniel B. Dix	22/01/2013
DATOS DEL CESIONARIO	
Nombre:	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
Dirección:	777 Old Saw Mill River Road
Ciudad:	Tarrytown
Estado/país	NUEVA YORK
Código postal:	10591
NÚMERO TOTAL DE PROPIEDADES: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de solicitud:	61589427
INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA	
Número de fax:	
La correspondencia se enviará por correo de los EE.UU., en caso de que el envío por fax no sea exitoso.	
E-mail:	ying-zi.yang@regeneron.com
Nombre de corresponsal:	Ying-Zi yang
Línea de dirección 1:	777 Old Saw Mill River Road
Línea de dirección 4:	Tarrytown, NUEVA YORK 10591

NÚMERO DE EXPEDIENTE DE ABOGADO:	7200PS
NOMBRE DEL REMITENTE:	Ying-Zi Yang
Anexos totales: 2 Source=7250Ps_Assignment#page1.tif Source=7250Ps_Assignment#page2.tif	

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, yo (nosotros), **Scott M. WALSH**, domiciliado en 302 Watch Hill Drive, Tarrytown, Nueva York 10591, un ciudadano de los Estados Unidos de América; y **Daniel B. DIX**, domiciliado en 55 Memory Trail, LaGrangeville, Nueva York 12540, un ciudadano de los Estados Unidos de América (EN ADELANTE denominado como "CEDENTES") soy (somos) inventor(es) de la invención(es) reveladas y/o reivindicadas en la siguiente solicitud de patente:

" Formulaciones estables que contienen anticuerpos anti-Ang2"

No. de Serie. 61/589,427; presentada el 02 de enero de 2012

CONSIDERANDO QUE, **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Nueva York, con oficinas en 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, Nueva York 10591-6707, EE.UU. (EN ADELANTE denominado como "CESIONARIO") desea adquirir la totalidad de mis (nuestros) derechos, títulos e intereses en relación a dicha solicitud(es);

AHORA, POR CONSIGUIENTE, por contraprestación de la suma de Un Dólar (\$1.00) pagado en este mismo acto, y otra contraprestación válida y onerosa, cuyo recibo se reconoce por la presente, yo (nosotros), dicho CEDENTE(S), he vendido, cedido, transferido y traspasado, y por este medio presente vendo, cedo, transfiero y traspaso a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales, y cesionarios, la totalidad de mis(nuestros) derechos, títulos e intereses para todos los países en relación a cualquier y todas las invenciones que se revelan y reivindican, y cualquier y todas las invenciones que se revelan pero no se reivindican, en la solicitud(es) de Estados Unidos descrita anteriormente, y en relación a dicha Solicitud(es) de Estados Unidos y todas las divisionales, renovaciones, continuaciones y continuaciones parciales de las mismas, y todas las Patentes de los Estados Unidos que puedan ser otorgadas a partir de las mismas y todas las reemisiones y extensiones de las mismas; y todas las solicitudes para protección de propiedad industrial, incluyendo, mas no limitado a, todas las solicitudes para patentes de modelo de utilidad y diseños que se puedan presentar en adelante para dichas invenciones en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos, junto con el derecho a presentar dichas solicitudes y el derecho a reivindicar por el mismo los derechos de prioridad derivados de dicha solicitud(es) de Estados Unidos bajo las Leyes de Patente de los Estados Unidos, la Convención Internacional de 1883 y las modificaciones posteriores de las mismas, bajo el Tratado de Cooperación en materia de Patentes, bajo el Convenio sobre la Patente Europea, o bajo cualquier otro acuerdo internacional disponible o bajo las leyes nacionales del país en el que se presente esa solicitud, según sea el caso; y todas las formas de protección de propiedad industrial, incluyendo, mas no limitado a, patentes, modelos de utilidad, certificados de inventores y diseños que puedan

otorgarse a dichas invenciones en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos y todas las extensiones, renovaciones y reemisiones de las mismas;

Y YO (NOSOTROS) POR LA PRESENTE autorizo y solicito al Comisionado de Marcas y Patentes de los Estados Unidos y a cualquier funcionario de cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos cuyo deber sea emitir patentes u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial en relación a las solicitudes citadas anteriormente, a expedir las mismas para dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de acuerdo con el presente documento;

Y YO (NOSOTROS) POR LA PRESENTE convengo y acuerdo que tengo el total derecho a transferir la totalidad de los intereses en adelante cedido, y que no he firmado, y no firmaré, ningún acuerdo en conflicto con la presente;

Y YO (NOSOTROS) POR LA PRESENTE convengo y acuerdo además que comunicaré a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, cualquier hecho que conozca en relación a tales invenciones, y testificaré en cualquier procedimiento legal, firmaré todos los documentos legales, ejecutaré todas las divisionales, continuaciones, continuaciones parciales, reemisiones y solicitudes extranjeras, prestaré todos los debidos juramentos y en general haré todo lo posible para ayudar a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a obtener y hacer cumplir la protección adecuada de dichas invenciones en todos los países.

EN FE DE LO CUAL, YO (NOSOTROS) estampo aquí mi firma y sello el día y año fijado al frente de mi firma.

Fecha: 22/01/2013

(firma ilegible)

Scott M. WALSH

Fecha: 22/01/2013

(firma ilegible)

Daniel B. DIX

343

76813

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. 2/01/95)

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (s) en/of

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

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 obediencia 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) Actions of unfair competition, protection to the

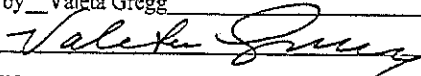
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la -protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o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



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

Yung-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 18 2008

Gloria D'Amico
County Clerk, Queens County

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

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

Dado y firmado en _____

El _____

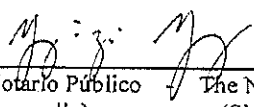
NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

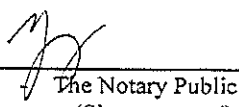
The undersigned Notary certifies: That the preceding signature
of Valeta Gregg _____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of
Assistant general Counsel, Vice President, Patents _____
of the company
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
a company currently existing and organized under the laws
of New York, US _____
that the address is
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, New York 10590,
United States of America
and that the signatory has the power to grant this document.

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

Given and signed in Tarrytown, New York, US _____

On 10 December 2008 _____


El Notario Publico
(Firma-sello)


The Notary Public
(Signature-seal)

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

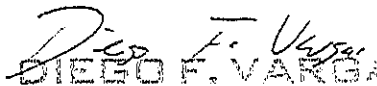
5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

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 F.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

El suscrito Notario certifica: Que la firma que antecede de Valeta Gregg es auténtica, que el signatario desempeña actualmente en cargo de Asesor Legal Asistente, Vicepresidente, Patentes, de la compañía **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de 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.

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 firma 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 mi sello oficial al
presente hoy

DIC 16 DE 2008

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

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL

Firma ilegible

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

Secretario de Condado, Condado de Queens
MINISTERIO DE JUSTICIA

QUEEN'S
CLERK
A 11:10
JAN 10
2009

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

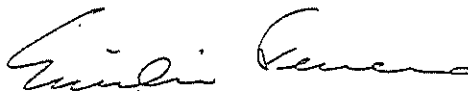
E. S. D.

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 BOGOTÁ
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **21 OCT. 2009**
 Ante M^{te} MARIA FERNANDA CASAS COLL,
 NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ D.C.
 Compadro (eron) Enrico Ferrero
William Sen
Luz Clemencia Suarez de
Paez
 Cédulas (os) cédulas (eron) (os) C.C.
CC 4.038019 TP 3/9289
CC 7.35456344 TP 23.555
 Y declara (eron) que is (e) 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

Enrico Ferrero
Luz Clemencia Suarez de Paez



LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Walsh, Scott
Dix, Daniel

<120> FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-ANG2

10 <130> 7200P

<140> Pendiente de asignar
<141> Presentado junto a esta

15 <160> 535

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

20 <210> 1
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

30 <400> 1
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tacactgggt ccgtcaagct 120
acaggaaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggtttgatt 300
acgtttgggg ggcttatcgc cccgtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcacctgc 360
tcctca 366

35 <210> 2
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintética

45 <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
50 Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
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
55 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

60 <210> 3
<211> 24
<212> ADN
65 <213> Secuencia artificial

```

<220>
<223> Sintética

5   <400> 3
    ggattcacct tcagtagcta cgac                24

    <210> 4
    <211> 8
    <212> PRT
10  <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Sintética

15  <400> 4
    Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
        1                5

20  <210> 5
    <211> 21
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

25  <220>
    <223> Sintética

    <400> 5
30  attggtcctg ctggtgacac a                21

    <210> 6
    <211> 7
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

35  <220>
    <223> Sintética

    <400> 6
40  Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr
        1                5

45  <210> 7
    <211> 48
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

50  <220>
    <223> Sintética

    <400> 7
55  gcaagagggtt tgattacgtt tgggggggctt atcgccccgt ttgactac        48

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

60  <220>
    <223> Sintética

    <400> 8
65  Ala Arg Gly Leu Ile Thr Phe Gly Gly Leu Ile Ala Pro Phe Asp Tyr
        1                5                10                15

```

21

[illegible]

5 <210> 18
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <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
 15 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
 20 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

25 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 110
 115 120

30 <210> 19
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética

40 <400> 19
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cattatgata actcaciaaac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

45 <210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Sintética

55 <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 Thr
 20 30
 60 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

5 <210> 21
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 21
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
15 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggtttgatt 300
20 acgtttgggg ggcttatcgc cccgtttgac tactggggcc aggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 22
<211> 122
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

30 <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
35 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
40 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
45 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
50 <211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
55 <223> Sintética

<400> 23
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120
60 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cattatgata actcaciaac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

65 <210> 24
<211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <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
10 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
15 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
20 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

25 <210> 25

<211> 366
<212> ADN
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 25
35 gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attactggga gtggtgatac cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
40 ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 26
45 <211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

50 <400> 26
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15
55 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
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
65 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

	115	120	
5	<210> 27 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
10	<220> <223> Sintética <400> 27 ggattcacct ttagcagcta tgcc		24
15	<210> 28 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
20	<220> <223> Sintética <400> 28 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala		
25	1 5		
30	<210> 29 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
35	<220> <223> Sintética <400> 29 attactggga gtggtgatac caca		24
40	<210> 30 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
45	<220> <223> Sintética <400> 30 Ile Thr Gly Ser Gly Asp Thr Thr		
50	1 5		
55	<210> 31 <211> 45 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
60	<220> <223> Sintética <400> 31 gcgaaagatt ttcttgacta cagtacctac cttgcttttg atctc		45
65	<210> 32 <211> 15 <212> PRT		

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 5
 <400> 32
 Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu
 1 5 10 15
 10
 <210> 33
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 33
 20 gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttaa cctgggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct cagctatgat gcatctaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 25 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324
 <210> 34
 <211> 108
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 35 <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
 40 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
 45 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
 50 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 <210> 35
 <211> 18
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 60
 <400> 35
 cagagtgtta gcagctac
 65
 <210> 36
 <211> 6

	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 36	
	Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
10	1 5	
	<210> 37	
	<211> 9	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Sintética	
	<400> 37	
	gatgcatct	9
25	<210> 38	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 38	
	Asp Ala Ser	
35	1	
	<210> 39	
	<211> 27	
40	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
45	<400> 39	
	cagcagcgta gcaactggcc gctcact	27
	<210> 40	
	<211> 9	
50	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Sintética	
	<400> 40	
	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr	
	1 5	
60	<210> 41	
	<211> 366	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

<223> Sintética

<400> 41

```

5  gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggttcagc ctgggggagtc cctgagactc 60
   tcctgtgcag cctctggatt cacccttagc agctatgcc a tgagctgggt ccgccagggt 120
   ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attactggga gtggtgatac cacatactac 180
   gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
   ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
10 cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
   tcttca

```

<210> 42

<211> 122

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

20

<400> 42

```

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

```

40

<210> 43

<211> 321

<212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

```

50  gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
   ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agctacttaa cctggtacca gcagaaacct 120
   ggccaggctc ccaggctcct cagctatgat gcatctaaca gggccactgg catccagcc 180
   aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
55  gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
   gggaccaagg tggagatcaa a

```

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

65

<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
 5 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
 10 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 15
 <210> 45
 <211> 366
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 25 <400> 45
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactggga gtggtgatac cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 30 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
 cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 360
 tcttca 366
 35 <210> 46
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Sintética
 <400> 46
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 45 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
 55 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
 60
 <210> 47
 <211> 322
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Sintética

<400> 47

5 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctgggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcacttaaca 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

20 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
 25 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
 30 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

45 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtgcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgggtga cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 50 ctgcaaataa acagtctgag agctcaggac acggccttgt attactgtgc aaaagcttac 300
 ggtgactact actactttta cggatatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 50

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 50

65 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				
5	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	
10	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								
15	<210> 51 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial															
20	<220> <223> Sintética															
25	<400> 51 ggattcacct ttgatgatta tgcc															
	24															
30	<210> 52 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial															
35	<220> <223> Sintética															
	<400> 52 Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala															
	1					5										
40	<210> 53 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial															
45	<220> <223> Sintética															
50	<400> 53 attagtgtga atagtgggtga cata															
	24															
55	<210> 54 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial															
60	<220> <223> Sintética															
	<400> 54 Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asp Ile															
	1					5										
65	<210> 55 <211> 45 <212> ADN <213> Secuencia artificial															

```

<220>
<223> Sintética

5  <400> 55
    gcaaaagctt acggtgacta ctactacttt tacggtatgg acgtc 45

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

15  <220>
    <223> Sintética

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

20  <210> 57
    <211> 324
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

25  <220>
    <223> Sintética

    <400> 57
30  gacatcgtga tgacccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
    ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
    cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt agtgcattcca gcagggccac tggcatccca 180
    gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
    cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
35  gggaccaaag tggatatcaa acga 324

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

40  <220>
    <223> Sintética

45  <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
50  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
55  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 Asp Ile Lys Arg
      100           105

60  <210> 59
    <211> 21
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

65

```

	<220>		
	<223> Sintética		
5	<400> 59		21
	cagagtgtta gcagcagcta c		
	<210> 60		
	<211> 7		
10	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
15	<223> Sintética		
	<400> 60		
	Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr		
	1 5		
20	<210> 61		
	<211> 9		
	<212> ADN		
25	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Sintética		
30	<400> 61		9
	agtgcattcc		
	<210> 62		
	<211> 3		
35	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Sintética		
40	<400> 62		
	Ser Ala Ser		
	1		
45	<210> 63		
	<211> 24		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Sintética		
	<400> 63		
55	cagcagtatg ataactcact cact		24
	<210> 64		
	<211> 8		
	<212> PRT		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Sintética		
	<400> 64		
65	Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Leu Thr		
	1 5		

5 <210> 65
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Sintética

 15 <400> 65
 gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtgcagc ctggcaggctc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttggat gattatgcca tgcactgggt cgggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggc attagttgga atagtgggtga cataggctat 180
 gcggtactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcccctgtat 240
 ctgcaaataga acagtctgag agctcaggac acggccttgt attactgtgc aaaagcttac 300
 ggtgactact actactttta cggtatggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcacccgtc 360
 tcc

20 <210> 66
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Sintética

 30 <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 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
 40 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

45 <210> 67
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Sintética

 55 <400> 67
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt agtgcattca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a

65 <210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<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
 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

20

<210> 69

<211> 364

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 69

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgggtga 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

35

<210> 70

40

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Sintética

<400> 70

50

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

65

5 <210> 71
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 71
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

 15 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcattcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

 20 <210> 72
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Sintética

 <400> 72
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 30 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 35 40 45
 Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 35 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
 40 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

 45 <210> 73
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Sintética

 <400> 73
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggttcagc ctgggggagtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccagggt 120
 55 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagtggga gtggtgggtac cacttactac 180
 gcagactccg tggagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
 cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
 tcttca 366

 60 <210> 74
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>

<223> Sintética
 <400> 74
 5 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
 1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 80 Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
 95 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 110 115 120
 20
 <210> 75
 <211> 24
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 75
 ggattcacct ttagcagcta tgcc 24
 <210> 76
 <211> 8
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 40
 <400> 76
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5
 45
 <210> 77
 <211> 24
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 55 <400> 77
 attagtggga gtggtggtac cact 24
 <210> 78
 <211> 8
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 65 <400> 78

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

5 <210> 79
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 79
gcgaaagatt ttcttgacta cagtacctac cttgcttttg atctc 45

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

20 <220>
<223> Sintética

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

30 <210> 81
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 81
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
40 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 tggagatcaa acga 324

45 <210> 82
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Sintética

55 <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

60 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

65 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								
5																	
	<210> 83																
	<211> 18																
	<212> ADN																
10	<213> Secuencia artificial																
	<220>																
	<223> Sintética																
15	<400> 83																
	cagggtatta gcagctgg															18	
	<210> 84																
	<211> 6																
20	<212> PRT																
	<213> Secuencia artificial																
	<220>																
	<223> Sintética																
25	<400> 84																
	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp											
	1				5												
30	<210> 85																
	<211> 9																
	<212> ADN																
35	<213> Secuencia artificial																
	<220>																
	<223> Sintética																
40	<400> 85																
	gctgcatcc															9	
	<210> 86																
	<211> 3																
	<212> PRT																
45	<213> Secuencia artificial																
	<220>																
	<223> Sintética																
50	<400> 86																
	Ala	Ala	Ser														
	1																
55	<210> 87																
	<211> 27																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia artificial																
60	<220>																
	<223> Sintética																
	<400> 87																
65	caacaggcta acagtttccc tcggacg															27	
	<210> 88																

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

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

10

<210> 89
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintética

20

<400> 89
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggttcagc ctgggggagtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccagggt 120
 ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagtggga gtggtggtac cacttactac 180
 gcagactccg tggagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
 cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 366
 tcttca 366

25

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

30

<220>
 <223> Sintética

35

<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

40

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

45

<220>
 <223> Sintética

50

<400> 91
 gacatccaga tgaccacgac tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

55

60

65

atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctgggttag 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

5
 <210> 92
 <211> 107
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

15 <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 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
 25 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

30
 <210> 93
 <211> 366
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

40 <400> 93
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgccca tgagctgggt cgcgcaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggga gtgggtggtac cacttactac 180
 45 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
 cttgactaca gtacctacct tgctttttagt ctctgggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
 tcttca 366

50 <210> 94
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética

<400> 94
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe 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
 60 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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
 5 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90
 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
 10
 <210> 95
 <211> 322
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 95
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc gggattagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 25 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa ac 322
 30 <210> 96
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Sintética
 <400> 96
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 40 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly 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 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
 50 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 55 <210> 97
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 60 <223> Sintética
 <400> 97
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggttgccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
 gactacgctg caccctgaa aggagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
 gatggcgtag cagctcgta ctttgactac tggggccagg gaaccctggc caccgtctcc 360
 tca 363

5 <210> 98
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <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 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

30 <210> 99
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética

40 <400> 99
 ggattcactt tcagtaacgc ctgg 24

45 <210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Sintética

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

55 <210> 101
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética

65 <400> 101
 attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 30

<210> 102
 <211> 10
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

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

 15 <210> 103
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintética

 <400> 103
 25 accacagatg gcgtagcagc tcgttacttt gactac 36

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

 30 <220>
 <223> Sintética

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

 40 <210> 105
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Sintética

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

 55 <210> 106
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 60 <220>
 <223> Sintética

 <400> 106
 65 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				
5	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	
10	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								
15	<210> 107																
	<211> 18																
	<212> ADN																
	<213> Secuencia artificial																
20	<220>																
	<223> Sintética																
	<400> 107																
25	cagagtatta gtagctgg																
	<210> 108																
	<211> 6																
	<212> PRT																
30	<213> Secuencia artificial																
	<220>																
	<223> Sintética																
	<400> 108																
35	Gln Ser Ile Ser Ser Trp																
	1					5											

```

<220>
<223> Sintética

5  <400> 111
    caacagtata atagttattc tcggacg                                27

    <210> 112
    <211> 9
10  <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Sintética

15  <400> 112
    Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg Thr
        1                5

20  <210> 113
    <211> 363
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

25  <220>
    <223> Sintética

    <400> 113
30  gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60

    tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt cgcgccaggct 120
    ccaggggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
    gactacgctg caccgcgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
35  ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
    gatggcgtag cagctcgtaa ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
    tca                                                363

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

    <220>
    <223> Sintética

    <400> 114
45  Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
        1                5                10                15
50  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
55  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
60  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

65  <210> 115

```

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

5

<220>
 <223> Sintética

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

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

20

<220>
 <223> Sintética

<400> 116
 25 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
 30 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
 35 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

40

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

45

<220>
 <223> Sintética

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

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

60

<220>
 <223> Sintética

65

<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
 5 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
 10 Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg 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
 15 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 tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
 30 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca 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
 50 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
 55 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

5 <400> 121
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atgtgggtatg atgaaactaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatagt 300
 ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366
 10
 <210> 122
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 20
 <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
 25 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
 30 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
 35 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 40
 <210> 123
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 123
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24
 50
 <210> 124
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 124
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1 5
 60
 <210> 125
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

```

<220>
<223> Sintética

5  <400> 125
    atgtggtatg atgaaactaa taaa                                24

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

    <220>
    <223> Sintética

15  <400> 126
    Met Trp Tyr Asp Glu Thr Asn Lys
        1                      5

20  <210> 127
    <211> 45
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

25  <220>
    <223> Sintética

    <400> 127
30  gcgagatata gtggctacga ggactactac cacggtatgg acgtc                                45

    <210> 128
    <211> 15
    <212> PRT
35  <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Sintética

40  <400> 128
    Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val
        1                      5                      10                      15

45  <210> 129
    <211> 321
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

50  <220>
    <223> Sintética

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

60  <210> 130
    <211> 107
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

65  <220>

```

<223> Sintética

<400> 130
 5 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Pro Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10
 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
 10 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
 15 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

20 <210> 131
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

30 <400> 131
 cagagtatta gcagcaac 18

<210> 132
 <211> 6

35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

40 <400> 132
 Gln Ser Ile Ser Ser Asn
 1 5

45 <210> 133
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Sintética

55 <400> 133
 ggtgcatcc 9

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

60 <220>
 <223> Sintética

65 <400> 134
 Gly Ala Ser
 1

5 <210> 135
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Sintética

 <400> 135
 cagcactata ataactggat cacc 24

 15 <210> 136
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintética

 <400> 136
 Gln His Tyr Asn Asn Trp Ile Thr
 1 5
 25

 30 <210> 137
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 35 <400> 137
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cgcaggcaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atgtgggtatg atgaaactaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 40 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatagt 300
 ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgctc 360
 tcc 363

 45 <210> 138
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Sintética

 <400> 138

 55 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
 60 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
 65 Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val Trp

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

5
 <210> 139
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Sintética

15
 <400> 139
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ccgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tataataact ggatcacctt cggccaaggg 300
 acacgactgg agattaaa 318

20
 <210> 140
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> Sintética

30
 <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

35
 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

40
 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

45
 <210> 141
 <211> 364
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> Sintética

55
 <400> 141
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc 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
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatagt 300
 ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcct 364

60
 <210> 142
 <211> 121
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 142

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 10 20 25
 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
 15 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

25

<210> 143

<211> 319

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Sintética

<400> 143

gaaatagtgga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 35 ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tataataact ggatcacctt cggccaaggg 300
 40 acacgactgg agattaaac 319

40

<210> 144

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Sintética

<400> 144

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser 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

65

<210> 145

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

5

<220>
 <223> Sintética

10

<400> 145
 caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300

15

gactacggtg acttctttga ctactggggc caggggaacc tggtcaccgt ctcctca 357

20

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

25

<220>
 <223> Sintética

30

<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

40

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

45

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

50

<220>
 <223> Sintética

55

<400> 147
 ggattcacct tcagtgacta ctac

60

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

65

<220>
 <223> Sintética

<400> 148

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

5 <210> 149
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 149
attagttata ctggtaggac cata 24

15 <210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

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

30 <210> 151
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 151
gcgagagata cggactacgg tgacttcttt gactac 36

40 <210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintética

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

55 <210> 153
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Sintética

<400> 153
gccatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
65 aagttcagcg gcagttggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acga 324
 <210> 154
 <211> 108
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10
 <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
 15 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
 20 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 80 85 90 95
 25 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 <210> 155
 <211> 18
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 35
 <400> 155
 cagggcatta gcaattat 18
 <210> 156
 <211> 6
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 45
 <400> 156
 50 Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 157
 <211> 9
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 60
 <400> 157
 gctgcatcc 9
 <210> 158
 <211> 3
 65 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 5
 <400> 158
 Ala Ala Ser
 1
 10
 <210> 159
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 159
 20 caacagtata atagttaccc gctcact 27
 <210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 160
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 35 <210> 161
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintética
 <400> 161
 45 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300
 50 gactacggtg acttctttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357
 <210> 162
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Sintética
 <400> 162
 60 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
 65 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
 10 115
 <210> 163
 <211> 321
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 163
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 25 atcacttgctc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctc gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321
 30 <210> 164
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Sintética
 <400> 164
 40 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
 50 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 55 <210> 165
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Sintética
 <400> 165
 65 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccitcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300
 gactacggtg acttctttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

5 <210> 166
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <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

30 <210> 167
 <211> 322
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

40 <400> 167
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 45 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

50 <210> 168
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

55 <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

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 5
 <400> 172
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1 5
 10
 <210> 173
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 173
 20 atatggtatg atggaagtaa taaa 24
 <210> 174
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 174
 Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5
 35 <210> 175
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintética
 <400> 175
 45 gcgagagatt ttagtatatc atctcgccac tttgactat 39
 <210> 176
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Sintética
 <400> 176
 55 Ala Arg Asp Phe Ser Ile Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr
 1 5 10
 60 <210> 177
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Sintética

5 <400> 177
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccttca 180
 cagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatatatt acccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa acga 324

10 <210> 178
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética

20 <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
 30 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

35 <210> 179
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

45 <400> 179
 caggccatta acaattat 18

50 <210> 180
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética

60 <400> 180
 Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
 1 5

65 <210> 181
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 181

gctacatcc 9

5 <210> 182
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 182
 Ala Thr Ser
 1

15 <210> 183
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

25 <400> 183
 caacagtatt atatttacc gatcacc 27

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

30 <220>
 <223> Sintética

35 <400> 184
 Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile Thr
 1 5

40 <210> 185

<211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintética

50 <400> 185
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac 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
 55 agtatatcat ctcgccactt tgactattgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360

60 <210> 186
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

65 <400> 186

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 5 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
 10 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
 15 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
 20 <210> 187
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Sintética
 30 <400> 187
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccttca 180
 cagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatattt acccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321
 35 <210> 188
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintética
 45 <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
 50 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
 55 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
 60 <210> 189
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Sintética

<400> 189

5 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct 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
 10 agtatatcat ctcgccactt tgactattgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 190

<211> 120

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

20

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

<210> 191

40 <211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Sintética

<400> 191

50 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatatatt acccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 192

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Sintética

<400> 192

65 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

<400> 195
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24

5 <210> 196
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

15 <400> 196
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1 5

20 <210> 197
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

30 <400> 197
 aaatgggatg atggaagtaa taaa 24

35 <210> 198
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

45 <400> 198
 Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5

50 <210> 199
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética

60 <400> 199
 gcgagagaag gcccttacga tttttacagt ggttatggag cttttgatat c 51

65 <210> 200
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

70 <220>
 <223> Sintética

75 <400> 200
 Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
 1 5 10 15
 Ile

5 <210> 201
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 201
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 15 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa acga 324

 <210> 202
 <211> 108
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 25 <400> 202
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 30 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 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60
 35 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
 40 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 <210> 203
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 50 <400> 203
 cagggcatta gcaattat 18

 <210> 204
 <211> 6
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 60 <400> 204
 Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 1 5
 65

[illegible]

<210> 210
 <211> 124
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 10 <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
 25
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser 110
 115 120
 30 <210> 211
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Sintética
 <400> 211
 40 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc 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
 45 gggaccaagg tggaaatcaa a 321
 <210> 212
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Sintética
 <400> 212
 55 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

5 <210> 213
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 213
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
15 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cgcgccaggct 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 tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
20 accgtctctt ca 372

<210> 214
<211> 124
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

30 <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
35 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
40 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
45 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215
50 <211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
55 <223> Sintética

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

65 <210> 216
<211> 107

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <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
 10 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
 15 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
 20 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 217
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

<400> 217
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgctctggatt caccctcagc agctatggca tgcactgggt cgcaggct 120
 35 ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
 ccttacgatt ttacagtgg ttatggagct tttgatattc ggggccaagg gacaatggct 360
 accgtctctt ca 372

40 <210> 218
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <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
 55 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
 60 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	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
10	<400> 219	
	ggattcacct tcagtagcta tggc	24
	<210> 220	
	<211> 8	
15	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
20	<400> 220	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly	
	1 5	
25	<210> 221	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Sintética	
35	<400> 221	
	aaatgggatg atggaagtaa taaa	24
	<210> 222	
	<211> 8	
40	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
45	<400> 222	
	Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
50	<210> 223	
	<211> 51	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Sintética	
60	<400> 223	
	gcgagagaag gcccttacga tttttacagt ggttatggag cttttgatat c	51
	<210> 224	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	

<223> Sintética
 <400> 224
 5 Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
 1 5 10 15
 Ile

 10 <210> 225
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Sintética

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

 25 <210> 226
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 226
 35 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
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40
 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
 45 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 Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

 50 <210> 227
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Sintética

 <400> 227
 60 cagagtgtta gcagcagcta c 21

 <210> 228
 <211> 7
 <212> PRT
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

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

 10 <210> 229
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Sintética

 <400> 229
 ggtgcatcc 9

 20 <210> 230
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Sintética

 <400> 230
 30 Gly Ala Ser
 1

 <210> 231
 <211> 24
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 40
 <400> 231
 cagcagtatg gtagctcact cact 24

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

 50 <220>
 <223> Sintética

 <400> 232
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
 1 5
 55

 <210> 233
 <211> 372
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 65 <400> 233
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cgcaggct 120
 ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaata 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 gggccagtc gagtgtagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtt 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
 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
 5 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

10 <210> 237
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética

20 <400> 237
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct 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
 25 ccttacgatt ttacagtggt ttatggagct ttgtatatct ggggccaagg gacaatggct 360
 accgtctctt ca 372

30 <210> 238
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética

40 <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

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

50 Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
 85 90 95
 100 105 110
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

55 <210> 239
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética

65 <400> 239
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagggttagc 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 tggagatcaa ac 322

5
 <210> 240
 <211> 107
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

15 <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 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
 25 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 Val Glu Ile Lys
 100 105

30
 <210> 241
 <211> 360
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

40 <400> 241
 gaggtgcaat tgggtggagtc gggggggaggc ttggtaaggc cggggggggtc ccttagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg gattggccag attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
 gactacgctg caccctgtaa aggcagattc accgtctcaa gagatgattc agaaaatacg 240
 45 ctgtttctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
 aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360

50 <210> 242
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <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
 60 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	
5	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								

10	<210>	243	
	<211>	24	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

15	<220>		
	<223>	Sintética	

	<400>	243	
20	ggattcactt	tcactaacgc	ctgg
			24

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

25	<220>		
	<223>	Sintética	

	<400>	244	
30	Gly	Phe	Thr
	1		5

	<210>	245	
35	<211>	30	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

	<220>		
40	<223>	Sintética	

	<400>	245	
	attaaagca	aaactgatgg	tgggacaata
			30

45	<210>	246	
	<211>	10	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia artificial	

50	<220>		
	<223>	Sintética	

	<400>	246	
55	Ile	Lys	Ser
	1		5

	<210>	247	
60	<211>	33	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	

	<220>		
	<223>	Sintética	

65	<400>	247	
----	-------	-----	--

gcggggaact ggaactacgt ggactttgac tac 33

5 <210> 248
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

15 <400> 248
 Ala Gly Asn Trp Asn Tyr Val Asp Phe Asp Tyr
 1 5 10

20 <210> 249
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

30 <400> 249
 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

35 <210> 250
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

45 <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

50 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

55 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

60 <210> 251
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética

	<400> 251 caggacatta gaaatgat	18
5	<210> 252 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Sintética	
15	<400> 252 Gln Asp Ile Arg Asn Asp 1 5	
20	<210> 253 <211> 9 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Sintética	
30	<400> 253 gctgcatcc	9
35	<210> 254 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Sintética	
45	<400> 254 Ala Ala Ser 1	
50	<210> 255 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Sintética	
60	<400> 255 ctacagcata atagttaccc tttcact	27
65	<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

5 <220>
<223> Sintética

<400> 257
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtaaggc cggggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt cgcgccaggct 120
10 ccagggaagg ggctggagtg gattggccag attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
gactacgctg caccctgtaa aggagattc accgtctcaa gagatgattc agaaaatacg 240
ctgtttctgc aatatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360

15 <210> 258
<211> 120
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 258
25 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
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 Ser Glu Asn Thr
65 70 75 80
35 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
40 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 259
45 <211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Sintética

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

<210> 260
60 <211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
65 <223> Sintética

<400> 260
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 5 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
 10 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
 15 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 tgggtggagtc tggggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
 30 gactacgctg caccctgtaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
 ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
 aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac 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
 45 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
 50 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
 55 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

5 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 10 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctttcac tttcggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 264

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 264

20 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 25 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
 30 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
 35

<210> 265

<211> 375

<212> ADN

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 265

45 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attctaagaa cagctgtat 240
 50 ctgcaaataa acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtac gagagagggg 300
 ctcgattttt ggagtgggta ttaccctaac tggttcgacc cctggggcca ggaaccctg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 266

55

<211> 125

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 266

60 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			
5	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	
10	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			
15																
	<210> 267															
	<211> 24															
	<212> ADN															
20	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
25	<400> 267															
	ggattcaccc tcagtaacta tggc															
	<210> 268															
	<211> 8															
30	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
35	<400> 268															
	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Asn	Tyr	Gly								
	1				5											
40	<210> 269															
	<211> 24															
	<212> ADN															
	<213> Secuencia artificial															
45	<220>															
	<223> Sintética															
	<400> 269															
50	atatggcatg atggaagtaa taca															
	<210> 270															
	<211> 8															
	<212> PRT															
55	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
60	<400> 270															
	Ile	Trp	His	Asp	Gly	Ser	Asn	Thr								
	1				5											
65	<210> 271															
	<211> 54															

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 271
 acgagagagg ggctcgattt ttggagtggg tattacccta actgggttcga cccc 54

10

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

15

<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

20

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

25

<220>
 <223> Sintética

<400> 273
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccaatt tgcaagggtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg cagcttatta ctgtctacag cataatattt acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

30

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

35

<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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

40

<210> 275

45

<220>
 <223> Sintética

50

<400> 275

55

<210> 275

	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 275	
10	cagggcatta gaaatgat	18
	<210> 276	
	<211> 6	
	<212> PRT	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 276	
20	Gln Gly Ile Arg Asn Asp	
	1 5	
	<210> 277	
25	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Sintética	
	<400> 277	
	gctgcatcc	9
35	<210> 278	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 278	
45	Ala Ala Ser	
	1	
	<210> 279	
50	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Sintética	
	<400> 279	
	ctacagcata atatttaccc gctcact	27
	<210> 280	
60	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Sintética	

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

5

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

10

<220>
 <223> Sintética

15

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

20

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

25

<220>
 <223> Sintética

30

<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

35

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

40

<220>
 <223> Sintética

45

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

50

<210> 284

55

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

5 <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

25 <210> 285
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

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

<210> 286
 <211> 125
 <212> PRT
 45 <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
 65 Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

5 <210> 287
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Sintética

 15 <400> 287
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatatatt acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

 20 <210> 288
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Sintética

 30 <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
 40 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

 45 <210> 289
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Sintética

 55 <400> 289
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt cacctttagt aaatatggga tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaggg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatacttt 180
 ctggactctg tgaagggccg cttcaccatt tccagagaca acgccaagga tttattgttt 240
 ctgcaaataa acagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
 ggtatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaacctgtgt caccgtctcc 360
 tca 363

 60 <210> 290

 65 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

5 <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
 10 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
 15 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
 20 115 120

25 <210> 291
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 291
 ggattcacct ttagtaaata ttgg 24

35 <210> 292
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

 <400> 292
 Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Trp
 45 1 5

50 <210> 293
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

55 <400> 293
 ataaaggaag atggaaatga aaaa 24

60 <210> 294
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética

 <400> 294

Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys
1 5

5 <210> 295
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 295
gtgagagatc gaggtataga agtggctggc ccctttgact ac 42

15 <210> 296
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintética

<400> 296
25 Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 297
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 297
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctggtgggga cagagtcacc 60
40 gtcacttgcc gggccagtc gactattatt aattggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctctaag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagttggatc tgggacagaa ttcactctca ccattagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataataggt attggacgtt cggccaaggg 300
accatggtgg aaatcaaa 318

45 <210> 298
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Sintética

<400> 298
55 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

60 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 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	
5	<210> 299 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Sintética	
15	<400> 299 cagactatta ttaattgg	18
20	<210> 300 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Sintética	
30	<400> 300 Gln Thr Ile Ile Asn Trp 1 5	
35	<210> 301 <211> 9 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Sintética	
45	<400> 301 aaggcgtct	9
50	<210> 302 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Sintética	
60	<400> 302 Lys Ala Ser 1	
65	<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
5
<400> 304
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
 1           5

10
<210> 305
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> Sintética

<400> 305
20 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagac ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
   tcctgtacag cctctggatt cacctttagt aaatattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
   ccagggaggg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatacttt 180
   ctggactctg tgaagggccg cttcaccatt tccagagaca acgccaagga ttattgttt 240
   ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
25 ggtatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
   tca                                     363

<210> 306
<211> 121
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética
35
<400> 306
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1           5           10           15
40 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
45 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
50 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

55
<210> 307
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

60
<220>
<223> Sintética

<400> 307
65 gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgttgggga cagagtcacc 60
   gtcacttgcc gggccagtca gactattatt aattggttgg cctgggtatca gcagaaacca 120
   gggaaagccc ctaaactcct gatctctaag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

```

```

agggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttcactctca ccattagcag cctgcagcct 240
gatgatttttg caacttatta ctgccaacag tataataggt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa                                     318

```

5 <210> 308
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <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

```

30 <210> 309
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética

```

<400> 309
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttagt aaatattgga tgagctgggt cgcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
ggtatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca                                             363

```

45 <210> 310
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <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

```


	<210> 314	
	<211> 121	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
10	<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	
15	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	
20	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	
25	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	
30	<210> 315	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
35	<400> 315	
	ggattcacct tcagtagcta tggc	24
40	<210> 316	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 316	
50	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly	
	1 5	
55	<210> 317	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
60	<400> 317	
	atatggtatg atgaatttaa taaa	24
65	<210> 318	
	<211> 8	
	<212> PRT	

```

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Sintética
5
<400> 318
Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys
1 5

10
<210> 319
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
15
<220>
<223> Sintética
<400> 319
20 gcgagagaga gagagagtgg atacagttat ggttttgact ac 42

<210> 320
<211> 14
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética
30
<400> 320
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

35
<210> 321
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
40
<220>
<223> Sintética
<400> 321
45 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccggtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
50 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 322
<211> 106
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética
60
<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
65 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	
5	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							
10																
	<210> 323															
	<211> 18															
	<212> ADN															
15	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
20	<400> 323															
	cagagtgtta gcagcaac															
	<210> 324															
	<211> 6															
	<212> PRT															
25	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
30	<400> 324															
	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn										
	1				5											
35	<210> 325															
	<211> 9															
	<212> ADN															
	<213> Secuencia artificial															
40	<220>															
	<223> Sintética															
45	<400> 325															
	ggtgctcc															
	<210> 326															
	<211> 3															
	<212> PRT															
50	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
55	<400> 326															
	Gly	Ala	Ser													
	1															
60	<210> 327															
	<211> 24															
	<212> ADN															
	<213> Secuencia artificial															
65	<220>															
	<223> Sintética															

<400> 327
 cagcagtata ataactgggtg gacg 24

 <210> 328
 5 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Sintética

 <400> 328
 15 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Trp Thr
 1 5

 <210> 329
 20 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Sintética

 <400> 329
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggatg atgaatttaa taaatactat 180
 30 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaga 300
 gagagtggat acagttatgg ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

 35 <210> 330
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Sintética

 <400> 330
 45 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 Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 50 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
 55 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
 60

 <210> 331
 <211> 318
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 331

5 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccgggtca gagggttagc agcaacttag cctgggtacca gcaaaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 10 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaaggg 300
 accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 332

<211> 106

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 332

20 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
 25 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
 30 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

35

<210> 333

<211> 363

<212> ADN

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 333

45 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaatttaa taaatactat 180
 50 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaga 300
 gagagtggat acagttatgg ttttgactac tggggccagg gaacctggt caccgtctcc 360
 tca 363

55

<210> 334

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 334

60 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 65 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

5 Gly Met His 20 Trp Val Arg Gln Ala 25 Pro Gly Lys Gly 30 Leu Glu Trp Val
 Ala Val 35 Ile Trp Tyr Asp Glu 40 Phe Asn Lys Tyr Tyr 45 Ala Asp Ser Val
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 80

10 Ala Arg Glu Arg 85 Glu Ser Gly Tyr Ser 90 Tyr Gly Phe Asp Tyr 95 Trp Gly
 Gln Gly Thr 100 Leu Val Thr Val Ser 105 Ser 110

15

20 <210> 335
 <211> 319
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

30 <400> 335
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaaggg 300
 accaaggtgg aaatcaaac 319

35 <210> 336
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

45 <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

55

60 <210> 337
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética
 <400> 337

5 cagggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaattatga cacaattat 180
 gcacagaaga tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
 atggaaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcgat 300
 ttctggatta attattccta ctactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

10 <210> 338
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética

20 <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
 30 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

35 <210> 339
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

45 <400> 339
 gggttacacct ttaccaccta tagt 24

50 <210> 340
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética

60 <400> 340
 Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Ser
 1 5

65 <210> 341
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética

<400> 341
 atcagcgcgtt acaattatga caca 24
 5 <210> 342
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Sintética
 <400> 342
 Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr
 15 1 5
 <210> 343
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 25 <400> 343
 gcgagaggcg atttctggat taattattcc tactactact acggtgtgga cgtc 54
 <210> 344
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Sintética
 35 <400> 344
 Ala Arg Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
 1 5 10 15
 40 Asp Val
 <210> 345
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Sintética
 50 <400> 345
 gacattgtga tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca tccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 55 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
 60 <210> 346
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <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
 5 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
 10 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
 15 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

20
 <210> 347
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> Sintética

30
 <400> 347
 cagagcctcc tgcataagtaa tggataacaac tat 33

35
 <210> 348
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Sintética

45
 <400> 348
 Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10

50
 <210> 349
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>
 <223> Sintética

60
 <400> 349
 ttgggttct 9

65
 <210> 350
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 350
 Leu Gly Ser
 1

5 <210> 351
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 10
 <400> 351
 atgcaagctc tacaaactcc catgtacact 30

 15 <210> 352
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Sintética

 <400> 352
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr
 1 5 10
 25

 30 <210> 353
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética
 35
 <400> 353
 caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctcttggtta cacctttacc acctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaattatga cacaaattat 180
 gcacagaaga tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
 40 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcgat 300
 ttctggatta attattccta ctactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cc 372

 45 <210> 354
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <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
 55 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
 60 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
 65 Ala Arg Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val

Asp Val Trp ¹⁰⁰Gly Gln Gly Thr Thr ¹⁰⁵Val Thr Val Ser ¹¹⁰
¹¹⁵
 5
 <210> 355
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Sintética
 15
 <400> 355
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca tccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccc 300
 20
 atgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339
 <210> 356
 <211> 113
 <212> PRT
 25
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 30
 <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
 35
 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
 40
 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
 45
 Lys
 50
 <210> 357
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55
 <223> Sintética
 <400> 357
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacccttacc acctatagta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 60
 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
 65
 <210> 358

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

5 <220>
 <223> Sintética

<400> 358
 10 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 15 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 20 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 Ala Arg Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 25

<210> 359
 <211> 340
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

35 <400> 359
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 40 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
 45 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

50 <400> 360
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 55 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 60 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 65 Lys

5 <210> 361
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

15 <400> 361
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaga agttattgga tgacctgggt cgcgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
 ggtatagcag aagctgggtcc ttttgactac tgggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

20 <210> 362
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintética

30 <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
 35 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
 40 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
 45 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

50 <210> 363
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintética

60 <400> 363
 ggattcgcct ttagaagtta ttgg

65 <210> 364
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética

```

<400> 364
Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr Trp
  1               5

5
  <210> 365
  <211> 24
  <212> ADN
  <213> Secuencia artificial

10
  <220>
  <223> Sintética

  <400> 365
15 atacagcaag atggaaatga taaa                24

  <210> 366
  <211> 8
  <212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

  <220>
  <223> Sintética

25 <400> 366
Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys
  1               5

30
  <210> 367
  <211> 42
  <212> ADN
  <213> Secuencia artificial

35
  <220>
  <223> Sintética

  <400> 367
40 gcgagagata ccggtatagc agaagctggt ccttttgact ac                42

  <210> 368
  <211> 14
  <212> PRT
  <213> Secuencia artificial

45
  <220>
  <223> Sintética

  <400> 368
50 Ala Arg Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
  1               5               10

55
  <210> 369
  <211> 318
  <212> ADN

  <213> Secuencia artificial

60
  <220>
  <223> Sintética

  <400> 369
65 gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
   atcacttgcc gggccagtc gactattatt agctggttgg cctgggtatca gcagaaacca 120
   gggaaagccc ctaggctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

```

```
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcggt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa                                     318
```

5 <210> 370
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

	<400>	370															
15	Asp 1	Ile	Gln	Met	Thr 5	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr 10	Leu	Ser	Ala	Ser	Val 15	Gly	
	Asp	Arg	Val	Ser 20	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala 25	Ser	Gln	Thr	Ile	Ile 30	Ser	Trp	
	Leu	Ala	Trp	Tyr 35	Gln	Gln	Lys	Pro 40	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg 45	Leu	Leu	Ile	
20	Tyr	Lys 50	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu 55	Ser	Gly	Val	Pro	Ser 60	Arg	Phe	Ser	Gly	
	Ser 65	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu 70	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 75	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro 80	
25	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr 85	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 90	Tyr	Asn	Arg	Tyr	Trp 95	Thr	
	Phe	Gly	Gln	Gly 100	Thr	Lys	Val	Glu	Ile 105	Lys							

30 <210> 371
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética

<400> 371
40 cagactatta ttagctgg 18

45 <210> 372
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

50 <400> 372
Gln Thr Ile Ile Ser Trp
 1 5

55 <210> 373
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética

65 <400> 373
 aaggcgtct
 <210> 374

9

```

<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5  <220>
    <223> Sintética

    <400> 374
    Lys Ala Ser
10  1

    <210> 375
    <211> 24
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Sintética

20  <400> 375
    caacagtata atcgttattg gacg                                24

    <210> 376
    <211> 8
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Sintética

30  <400> 376
    Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
    1                               5

35

    <210> 377
    <211> 363
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Sintética

45  <400> 377
    gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
    tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaga agttattgga tgacctgggt cgcgccaggct 120
    ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
    gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
50  ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
    ggtatagcag aagctgggtcc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
    tca                                                    363

    <210> 378
    <211> 121
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Sintética

60

    <400> 378
    Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
    1           5           10          15
65  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		
5	Ala Asn Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val		
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
10	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	Ala Arg Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly		
15	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	<210> 379 <211> 318 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética		
25	<400> 379 gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60 atcacttgcc gggccagtc gactattatt agctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120 gggaaagccc ctaggctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcggt attggacgtt cggccaaggg 300 accaaggtgg aaatcaaa 318		
30	<210> 380 <211> 106 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética		
40	<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		
55	<210> 381 <211> 363 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Sintética		
60	<400> 381		

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cgccttttaga agttattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
 ggtatagcag aagctgggtcc 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 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 tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gactattatt agctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcggt attggacgtt cggccaaggg 300
 accaaggtgg aatcaaac 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

5 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
 10
 <210> 385
 <211> 372
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 20 <400> 385
 gacgtgcaac tgttggagtc tggggggagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgaag cctctggatt cacccttaga aactatgtca tgatctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtaata gtggtgggtac tacacactac 180
 acagactccg tgaagggccg gttcaccatt tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
 25 ctgcaaatta acagtctgcg agccgaggat acggccgtct attactgtgc gaagggctac 300
 ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgaccct ggggccaggg aaccctggtc 360
 accgtctcct ca 372
 30 <210> 386
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Sintética
 <400> 386
 Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 40 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
 50 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
 55
 <210> 387
 <211> 24
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 387
 65 ggattcacct ttagaaacta tgtc

	<210> 388	
	<211> 8	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 388	
10	Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Val	
	1 5	
	<210> 389	
15	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Sintética	
	<400> 389	
	attagtaata gtggtggtac taca	24
25	<210> 390	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 390	
35	Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr	
	1 5	
	<210> 391	
40	<211> 51	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Sintética	
	<400> 391	
	gcgaagggct acttagacac atctctgatt gaggggaact gggttcgaccc c	51
50	<210> 392	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 392	
60	Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp	
	1 5 10 15	
	Pro	
65	<210> 393	
	<211> 336	

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 393
 aatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttgaattgg 120
 10 ttcctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaagtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaacatc 240
 aacagagtgg aggctgagga tgttggaatt tatttctgca tgcagactct acaaactccc 300
 ctactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

15

<210> 394
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<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
 35 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

40

<210> 395
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Sintética

<400> 395
 50 cagagcctcc tacatagtaa tggattcaac tat 33

<210> 396
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Sintética

<400> 396
 Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr
 1 5 10

60

<210> 397
 <211> 9

	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
5	<220>			
	<223>	Sintética		
	<400>	397		
		ttgggttct		9
10	<210>	398		
	<211>	3		
	<212>	PRT		
	<213>	Secuencia artificial		
15	<220>			
	<223>	Sintética		
	<400>	398		
20		Leu Gly Ser		
		1		
25	<210>	399		
	<211>	27		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
30	<220>			
	<223>	Sintética		
	<400>	399		
		atgcagactc tacaaactcc cctcact		27
35	<210>	400		
	<211>	9		
	<212>	PRT		
	<213>	Secuencia artificial		
40	<220>			
	<223>	Sintética		
	<400>	400		
45		Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr		
		1 5		
50	<210>	401		
	<211>	372		
	<212>	ADN		
	<213>	Secuencia artificial		
55	<220>			
	<223>	Sintética		
	<400>	401		
		gagggtgcagc tgttgaggatc tggggggagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60	
		tcctgtgaag cctctggatt cacctttaga aactatgtca tgatctgggt ccgccaggct	120	
60		ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtaata gtggtggtac tacacactac	180	
		acagactccg tgaagggccg gttcaccatt tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat	240	
		ctgcaaatta acagtctgcg agccgaggat acggccgtct attactgtgc gaagggctac	300	
		ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgaccct ggggccaggg aaccctggtc	360	
		accgtctcct ca	372	
65	<210>	402		
	<211>	124		

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintética

<400> 402
10 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 Val Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 Ser Gly Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr His Tyr Thr Asp Ser Val
15 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
50 65 Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
70 80 Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp
100 110 Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

25
30 <210> 403
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

35 <400> 403
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttgaattgg 120
ttcctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaagtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaacatc 240
aacagagtgg aggctgagga tgttgggaatt tatttctgca tgcagactct acaaactccc 300
ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

45 <210> 404
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

50 <400> 404
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
55 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
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

5 <210> 405
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <400> 405
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga aactatgtca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtaata gtggtggtac tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 15 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaagggctac 300
 ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aacctgtggtc 360
 accgtctcct ca 372

 20 <210> 406
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

 45 <210> 407
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Sintética

 <400> 407
 55 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctccctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 60 agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcagactct acaaactccc 300
 ctacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaac 337

 <210> 408

 65 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

5

<400> 408

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 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 Thr
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

20

<210> 409

<211> 366

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30

<400> 409

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccitttagg aagtatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtgtta gtggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcactga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggatcta 300
 acggatattg tacttatggg gtatgtcgac tactgggggc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

40

<210> 410

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

45

<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

65

<210> 411

	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 411	
10	ggattcacct ttaggaagta tgcc	24
	<210> 412	
	<211> 8	
	<212> PRT	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 412	
20	Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr Ala	
	1 5	
	<210> 413	
25	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Sintética	
	<400> 413	
	attagtgtta gtggtggtaa caca	24
35	<210> 414	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 414	
45	Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr	
	1 5	
	<210> 415	
50	<211> 45	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Sintética	
	<400> 415	
	gcgaaggatc taacggatat tgtacttatg gtgtatgtcg actac	45
60	<210> 416	
	<211> 15	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Sintética	

<400> 416
 Ala Lys Asp Leu Thr Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Val Asp Tyr
 1 5 10 15
 5

<210> 417
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10

<220>
 <223> Sintética
 15

<400> 417
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggatattgac aggtggtag cctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcac cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tgccgttcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321
 20

<210> 418
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25

<220>
 <223> Sintética
 30

<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
 45

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 419
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50

<220>
 <223> Sintética
 55

<400> 419
 caggatattg acaggtgg
 60

<210> 420
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> Sintética

5 <400> 420
 Gln Asp Ile Asp Arg Trp
 1 5

10 <210> 421
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética

20 <400> 421
 gctgcatcc 9

25 <210> 422
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

35 <400> 422
 Ala Ala Ser
 1

40 <210> 423
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintética

50 <400> 423
 caacaggcta acagtttgcc gttcact 27

55 <210> 424
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética

65 <400> 424
 Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Phe Thr
 1 5

70 <210> 425
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

75 <220>
 <223> Sintética

80 <400> 425
 gaggtgcagc tgttggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

5	tcctgtgcag	cctctggatt	caccttttagg	aagtatgccca	tgagctgggt	cgcagggt	120
	ccaggaagg	ggctggagtg	ggtctcagtt	attagtgtta	gtggtggttaa	cacatactac	180
	gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
	ctgcaactga	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaggatcta	300
	acggaatttg	tacttatggt	gtatgtcgac	tactggggcc	aggaaccct	ggtcaccgtc	360
	tcctca						366

10

<210>	426
<211>	122
<212>	PRT
<213>	Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

20	<400>	426														
	Glu 1	Val	Gln	Leu	Leu 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
	Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg 30	Lys	Tyr
	Ala	Met	Ser 35	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
25	Ser	Val 50	Ile	Ser	Val	Ser	Gly 55	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr 60	Ala	Asp	Ser	Val
	Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser 85	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
	Ala	Lys	Asp	Leu 100	Thr	Asp	Ile	Val	Leu 105	Met	Val	Tyr	Val	Asp 110	Tyr	Trp
30	Gly	Gln	Gly 115	Thr	Leu	Val	Thr	Val 120	Ser	Ser						

35 <210> 427
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

	<400>	427						
45	gacatccaga	tgacccagtc	tccatcttcc	gtgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60	
	atcacttgtc	gggcgagtc	ggatattgac	aggtgggttag	cctgggtatca	gcagaaacca	120	
	gggaaagccc	ctaagctcct	gatctatgct	gcatccagtt	tgcaaagtgg	ggtcccacat	180	
	aggtttcagc	gcagttgagc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcac	cctgcagcct	240	
	gaagattttg	caacttacta	ttgtcaacag	gctaacagtt	tgccggttcac	tttcggcgga	300	
50	gggaccaagg	tggagatcaa	a				321	

```
<210> 428
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
```

<220>
<223> Sintética

60	<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			
65	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

10 <210> 429
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintética

20 <400> 429
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccitttagg aagtatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgtta gtggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggatcta 300
 acggatattg tacttatggg gtatgtcgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

25 <210> 430
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

35 <400> 430
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

40 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

55 <210> 431
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Sintética

65 <400> 431
 gacatccaga tgaccagtc 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

```

5 <210> 432
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Sintética

<400> 432

15	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		
20	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	
25	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							

30 <210> 433
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintética

<400> 433

40	caggttcaat	tgggtacagtc	tggagttgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
	tcctgcaaga	cttctgggta	cacttttagc	aacaatgggt	tcagctgggt	gcggcaggcc	120
	cctggacaag	ggcttgagtg	gctgggatgg	atcagcgggt	acaatggaaa	cacaaactat	180
	gcacagaagt	tccagggcag	agtcacatg	accacagaca	catccacgag	tacagcctac	240
	atggagttga	ggactctgag	atctgacgac	acggccgtct	attactgtgc	gagagatcag	300
45	gactacagta	acttccactg	gctcgacccc	tggggccagg	gaaccctggt	caccgtcgcc	360
	tca						363

50 <210> 434
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

55 <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
60				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				
65	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	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		
5	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ala	Ser							
			115					120								
10	<210> 435 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial															
15	<220> <223> Sintética															
	<400> 435 ggttacactt ttagcaacaa tgggt															
	24															
20	<210> 436 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial															
25	<220> <223> Sintética															
30	<400> 436 Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Asn Gly 1 5															
35	<210> 437 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial															
40	<220> <223> Sintética															
	<400> 437 atcagcgggtt acaatggaaa caca															
	24															
45	<210> 438 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial															
50	<220> <223> Sintética															
55	<400> 438 Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr 1 5															
60	<210> 439 <211> 42 <212> ADN <213> Secuencia artificial															
	<220> <223> Sintética															
65	<400> 439 gcgagagatc aggactacag taacttcac tggctcgacc cc															
	42															

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<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 gggcgagtca gggctcttagt agttggctag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagctcct gatccattct gcatccagtt tgcaaactgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcgctctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg gaacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtctac tttcggcggg 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
cagggtctta gtagttgg

18

	<210> 444	
	<211> 6	
	<212> PRT	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Sintética	
10	<400> 444	
	Gln Gly Leu Ser Ser Trp	
	1 5	
15	<210> 445	
	<211> 9	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Sintética	
	<400> 445	
	tctgcatcc	9
25	<210> 446	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 446	
35	Ser Ala Ser	
	1	
40	<210> 447	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
45	<223> Sintética	
	<400> 447	
	caacaggcta acagtttccc gctcact	27
50	<210> 448	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
55	<223> Sintética	
	<400> 448	
	Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr	
60	1 5	
	<210> 449	
	<211> 363	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia artificial	

<220>

<223> Sintética

<400> 449

5 caggttcagc tgggtgcagtc tggagttgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaaga ctcttggtta cacttttagc aacaatgggt tcagctgggt gcggcaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcagcgggt acaatggaaa cacaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag tacagcctac 240
 atggagttga ggactctgag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gagagatcag 300
 10 gactacagta acttccactg gctcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 450

<211> 121

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

20

<400> 450

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 25 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
 30 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
 35 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

40

<210> 451

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Sintética

<400> 451

50 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatt 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggcttagt agttggctag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggacagccc ctaagctcct gatccattct gcatccagtt tgcaaactgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcgctctca ccatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg gaacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgctcac tttcggcggg 300
 55 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 452

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Sintética

<400> 452

65 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
 5 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
 10 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

15 <210> 453
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintética

25 <400> 453
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
 tcctgcaagg ctcttggtta cacttttagc aacaatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggaaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
 gactacagta acttcactg gctcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

30 <210> 454
 <211> 121
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

40 <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
 45 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
 50 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
 55 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

60 <210> 455
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética

<400> 455
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggctttagt agttggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 5 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgtcac 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
 20 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
 25 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 30 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 ctgggagggtc cctgagagtc 60
 45 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg gttggcaatt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
 tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgagt attactgtgt gagagatgcg 300
 50 agtatagcat ctcgtttctt ggactattgg ggccaggga 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
 60 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	
5	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								
10			115					120								
	<210> 459															
	<211> 24															
15	<212> ADN															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
20																
	<400> 459															
	ggattcacct tcagtagcta tggc															
	<210> 460															
25	<211> 8															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
30	<223> Sintética															
	<400> 460															
	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly								
	1				5											
35																
	<210> 461															
	<211> 24															
	<212> ADN															
40	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
45																
	<400> 461															
	atatggtatg atggagataa taaa															
	<210> 462															
50	<211> 8															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
55																
	<400> 462															
	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Asp	Asn	Lys								
	1				5											
60																
	<210> 463															
	<211> 39															
	<212> ADN															
	<213> Secuencia artificial															
65																
	<220>															

<223> Sintética
 <400> 463
 5 gtgagagatg cgagtatagc atctcgtttc ttggactat 39
 <210> 464
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 464
 15 Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 465
 20 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Sintética
 <400> 465
 30 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgactca ggacattaac aattatttag cctgggttca 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
 35 <210> 466
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintética
 <400> 466
 45 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
 50 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
 55 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
 60 <210> 467
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Sintética

	<400> 467 caggacatta acaattat	18
5	<210> 468 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Sintética	
	<400> 468	
15	Gln Asp Ile Asn Asn Tyr 1 5	
20	<210> 469 <211> 9 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Sintética	
	<400> 469 gctacatcc	9
30	<210> 470 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Sintética	
	<400> 470 Ala Thr Ser	
40	1	
45	<210> 471 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	
50	<400> 471 caacagtatc atagttaccc gctcact	27
55	<210> 472 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Sintética	
	<400> 472 Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu Thr	
65	1 5	

<210> 473
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 473
 10 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagagtc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg gttggcaatt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
 tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 15 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgagt attactgtgt gagagatgcg 300
 agtatagcat ctcgtttctt ggactattgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360
 <210> 474
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Sintética
 25
 <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
 35 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
 40 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
 45
 <220>
 <223> Sintética
 50
 <400> 475
 55 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
 60 gaagattttt caacttatta ctgtcaacag tatcatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321
 <210> 476
 <211> 107
 <212> PRT
 65 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 476

5 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
 10 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
 15 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
 20

<210> 477

<211> 360

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

30 <400> 477

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccitcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
 35 ctgcaaatag acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatgcg 300
 agtatagcat ctcgtttctt ggactattgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 478

40 <211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Sintética

<400> 478

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 50 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
 55 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
 60 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
 65

<210> 479

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

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 479
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 10 atcacttgct gggcgagtca 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
 15 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

15

<210> 480
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Sintética

<400> 480
 25 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
 30 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
 35 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

40

<210> 481
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Sintética

<400> 481
 50 gaggtgcaac tggttgagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctgaatt caccttttagc ggctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtg attcgtggta gtggtgataa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcagcatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgtat 300
 55 tacgattttt ggggaagggc ttttgatatac tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
 tca 363

60

<210> 482
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

65

<400> 482

	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
5	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	
10	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	
15	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	
20	<210> 483	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 483	
30	gaattcacct ttagcggcta tgcc	24
	<210> 484	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 484	
40	Glu Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Ala	
	1 5	
45	<210> 485	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Sintética	
	<400> 485	
	attcgtggta gtggtgataa caca	24
55	<210> 486	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Sintética	
	<400> 486	
65	Ile Arg Gly Ser Gly Asp Asn Thr	
	1 5	

```

5      <210> 487
      <211> 42
      <212> ADN

      <213> Secuencia artificial

      <220>
      <223> Sintética

10     <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

25

      <210> 489
      <211> 321
      <212> ADN
      <213> Secuencia artificial

      <220>
      <223> Sintética

35     <400> 489
      gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
      atcacttgtc gggcgagtca gggtagtagc acctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
      gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
      aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctcg ccatcagcgg cctgcagcct 240
40     gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tcccgtacac ttttggccag 300
      gggaccaagc tggagatcaa a 321

      <210> 490
      <211> 107
      <212> PRT
      <213> Secuencia artificial

      <220>
      <223> Sintética

50     <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
55     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
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

```

5	<210> 491 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintética	
10	<400> 491 cagggtatta gcacctgg	18
15	<210> 492 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Sintética	
	<400> 492 Gln Gly Ile Ser Thr Trp 1 5	
25	<210> 493 <211> 9 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Sintética	
35	<400> 493 gctgcaacc	9
40	<210> 494 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Sintética	
	<400> 494 Ala Ala Thr 1	
50	<210> 495 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Sintética	
60	<400> 495 caacaggcta acaatttccc gtacact	27
65	<210> 496 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
	<220>	

<223> Sintética

<400> 496

5 Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 497

10 <211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Sintética

<400> 497

20 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgaatt caccttttagc ggctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagtg attcgtggta gtggtgataa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcagcatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgtat 300
tacgattttt gggaaggggc ttttgataac tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
tca 363

25 <210> 498

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Sintética

<400> 498

35 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 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

50 <210> 499

<211> 321

<212> ADN

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

60 <400> 499

65 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc acctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctctg ccatcagcgg cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 500
 <211> 107
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <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
 15 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
 20 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
 25

 <210> 501
 <211> 363
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 35 <400> 501
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctgaatt cacctttagc ggctatgccca tgagctgggt cgcaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attcgtggta gtggtgataa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
 40 ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgtat 300
 tacgattttt gggaaggggc ttttgatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
 tca 363

 <210> 502
 <211> 121
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Sintética

 <400> 502
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 55 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
 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
 65 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

5 <210> 503
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 503
gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
15 atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc acctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tcccgtacac ttttggccag 300
20 gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 504
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Sintética

<400> 504
30 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 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
40 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

45 <210> 505
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Sintética

<400> 505
55 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaggat 300
60 acctctatgg ttctctttga ctactggggc caggggaacc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 506
<211> 119
<212> PRT
65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

5 <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
 10 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
 15 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
 20 115

25 <210> 507
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintética

 <400> 507
 ggattcacct tcagtcgcta tggc 24

35 <210> 508
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintética

 <400> 508
 Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Gly
 45 1 5

50 <210> 509
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

55 <400> 509
 atatggtatg atggaagtaa taaa 24

60 <210> 510
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Sintética

 <400> 510

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

5 <210> 511
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

15 <400> 511
gcgagagagg atacctctat ggttctcttt gactac 36

<210> 512
<211> 12
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

25 <400> 512
Ala Arg Glu Asp Thr Ser Met Val Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 513
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Sintética

<400> 513
40 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtag atggaagtaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaggat 300
acctctatgg ttctctttga ctactggggc caggggaacc tggtcacctg ctcctca 357

45 <210> 514
<211> 119
<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

55 <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

60 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

65 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
5	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	105	110
	100		
	115		
10	<210> 515 <211> 357 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
15	<220> <223> Sintética		
20	<400> 515 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60 tcctgtgcag cgtctggatt caccitcagt 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 caggggaacc tggtcaccgt ctcctca 357		
25	<210> 516 <211> 119 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
30	<220> <223> Sintética		
35	<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		
40			
45			
50			
55	<210> 517 <211> 1488 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
60	<220> <223> Sintética		
65	<400> 517 atgtggcaga ttgttttctt tactctgagc tgtgatcttg tcttggccgc agcctataac 60 aactttcgga agagcatgga cagcatagga aagaagcaat atcagggtcca gcatgggtcc 120 tgcagctaca ctttcctcct gccagagatg gacaactgcc gctcttcctc cagcccctac 180 gtgtccaatg ctgtgcagag ggacgcgccg ctcgaatacg atgactcggt 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 ttttgacca gaccagtga 540
    ataaacaaat tgcaagataa gaacagtttc ctagaaaaga 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
    ggggtggacaa ttattcagcg acgtgaggat ggcagcgttg attttcagag gacttggaaa

1020
    gaatataaag tgggatttgg taacccttca ggagaatatt ggctgggaaa tgagtttgtt
15 1080
    tcgcaactga ctaatcagca acgctatgtg cttaaaatac accttaaaga ctgggaaggg
    1140
    aatgagggtt actcattgta tgaacatttc tatctctcaa gtgaagaact caattatagg
    1200
    attcacctta aaggacttac agggacagcc ggcaaaataa gcagcatcag ccaaccagga
    1260
    aatgatttta gcacaaagga tggagacaac gacaaatgta tttgcaaagc ttcacaaatg
    1320
    ctaacaggag gctgggtggtt tgatgcatgt ggtccttcca acttgaacgg aatgtactat
25 1380
    ccacagaggc agaacacaaa taagttcaac ggcatataat ggtactactg gaaaggctca
    1440
    ggctattcgc tcaaggccac aaccatgatg atccgaccag cagatttc
    1488

30
    <210> 518
    <211> 496
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

35
    <220>
    <223> Sintética

    <400> 518
40 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 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	
5	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		
10	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	
15	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		
20	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
25	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		
30	Cys	Ile	Cys	Lys	Cys	Ser	Gln	Met	Leu	Thr	Gly	Gly	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
35	Gly	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr	Thr	Met	Met	Ile	Arg	Pro	Ala	Asp	Phe
					485					490					495	
	<210> 519															
40	<211> 215															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
45	<223> Sintética															
	<400> 519															
	Arg	Asp	Cys	Ala	Glu	Val	Phe	Lys	Ser	Gly	His	Thr	Thr	Asn	Gly	Ile
	1				5					10				15		
50	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			
55	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	
60	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			
65	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
 5 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
 10 Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe
 210 215

15 <210> 520
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <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
 25 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 35 40 45
 Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Glu Gly
 50 55 60
 30 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
 35 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
 40 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
 45 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
 50 Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe
 210 215

55 <210> 521
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <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
 65 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				
5	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	
10	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				
15	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	
20	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									
25																
	<210> 522															
	<211> 674															
	<212> PRT															
30	<213> Secuencia artificial															
	<220>															
	<223> Sintética															
35	<400> 522															
	Arg	Asp	Cys	Ala	Glu	Val	Phe	Lys	Ser	Gly	His	Thr	Thr	Asn	Gly	Ile
					5					10					15	
	Tyr	Thr	Leu	Thr	Phe	Pro	Asn	Ser	Thr	Glu	Glu	Ile	Lys	Ala	Tyr	Cys
				20					25					30		
40	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				
45	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	
50	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				
55	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	
60	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				
65	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
						230					235					240

5	Gly 245	Pro	Ser	Val 260	Phe 245	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 250	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu 255	Met
	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 265	Val	Val	Val	Asp	Val 270	Ser	His
10	Glu	Asp 275	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn 280	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly 285	Val	Glu	Val
	His	Asn 290	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro 295	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr 300	Asn	Ser	Thr	Tyr
15	Arg 305	Val	Val	Ser	Val	Leu 310	Thr	Val	Leu	His	Gln 315	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly 320
	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys 325	Lys	Val	Ser	Asn	Lys 330	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro 335	Ile
20	Glu	Lys	Thr	Ile 340	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly 345	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro 350	Gln	Val
	Tyr	Thr	Leu 355	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp 360	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn 365	Gln	Val	Ser
25	Leu	Thr 370	Cys	Leu	Val	Lys	Gly 375	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 380	Ile	Ala	Val	Glu
	Trp 385	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr 395	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro 400
30	Val	Leu	Asp	Ser	Asp 405	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu 410	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr 415	Val
	Asp	Lys	Ser	Arg 420	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn 425	Val	Phe	Ser	Cys	Ser 430	Val	Met
35	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	Pro	Gly 435	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly 440	Ser	Gly	Ala	Pro	Arg 445	Asp	Cys	Ala	Glu
40	Val 465	Phe	Lys	Ser	Gly	His 470	Thr	Thr	Asn	Gly	Ile 475	Tyr	Thr	Leu	Thr	Phe 480
	Pro	Asn	Ser	Thr	Glu 485	Glu	Ile	Lys	Ala	Tyr 490	Cys	Asp	Met	Glu	Ala 495	Gly
45	Gly	Gly	Gly	Trp 500	Thr	Ile	Ile	Gln	Arg 505	Arg	Glu	Asp	Gly	Ser 510	Val	Asp
	Phe	Gln	Arg 515	Thr	Trp	Lys	Glu	Tyr 520	Lys	Val	Gly	Phe	Gly 525	Asn	Pro	Ser
50	Gly	Glu 530	Tyr	Trp	Leu	Gly	Asn 535	Glu	Phe	Val	Ser	Gln 540	Leu	Thr	Asn	Gln
	Gln 545	Arg	Tyr	Val	Leu	Lys 550	Ile	His	Leu	Lys	Asp 555	Trp	Glu	Gly	Asn	Glu 560
55	Ala	Tyr	Ser	Leu	Tyr 565	Glu	His	Phe	Tyr	Leu 570	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu 575	Asn
	Tyr	Arg	Ile	His 580	Leu	Lys	Gly	Leu	Thr 585	Gly	Thr	Ala	Gly	Lys 590	Ile	Ser
60	Ser	Ile	Ser 595	Gln	Pro	Gly	Asn	Asp 600	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp 605	Gly	Asp	Asn
	Asp	Lys 610	Cys	Ile	Cys	Lys	Cys 615	Ser	Gln	Met	Leu	Thr 620	Gly	Gly	Trp	Trp
65	Phe 625	Asp	Ala	Cys	Gly	Pro 630	Ser	Asn	Leu	Asn	Gly 635	Met	Tyr	Tyr	Pro	Gln 640
	Arg	Gln	Asn	Thr	Asn 645	Lys	Phe	Asn	Gly	Ile 650	Lys	Trp	Tyr	Tyr	Trp 655	Lys
70	Gly	Ser	Gly	Tyr 660	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr 665	Thr	Met	Met	Ile	Arg 670	Pro	Ala
	Asp	Phe														
75																
80																
85																
90																
95																
100																
105																
110																
115																
120																
125																
130																
135																
140																
145																
150																
155																
160																
165																
170																
175																
180																
185																
190																
195																
200																
205																
210																
215																
220																
225																
230																
235																
240																
245																
250																
255																
260																
265																
270																
275																
280																
285																
290																
295																
300																
305																
310																
315																
320																
325																
330																
335																
340																
345																
350																
355																
360																
365																
370																
375																
380																
385																
390																
395																
400																
405																
410																
415																
420																
425																
430																
435																
440																
445																
450																
455																
460																
465																
470																
475																
480																
485																
490																
495																
500																
505																
510																
515																
520																
525																
530																
535																
540																
545																
550																
555																
560																
565																
570																
575																
580																
585																
590																
595																
600																
605																
610																
615																
620																
625																
630																
635																
640																
645																
650																
655																
660																
665																
670																
675																
680																
685																
690																
695																
700																
705																
710																
715																
720																
725																
730																
735																
740																
745																
750																
755																
760																
765																
770																
775																
780																
785																
790																
795																
800																
805																
810																
815																
820																
825																
830																
835																
840																
845																
850																
855																
860																
865																
870																
875																
880																
885																
890																
895																
900																
905																
910																
915																
920																
925																
930																
935																
940																
945																
950																
955																
960																
965																
970																
975																
980																
985																
990																
995																
1000																

<220>

<223> Sintética

<400> 523

5	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		
10	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	
15	Gln	Leu	Thr	Asn	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		
20	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	
25	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		
30	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				
35	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
					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		
40	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				
45	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	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		
50	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				
55	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		
60	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				
65	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			
5	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	
10	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			
15	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	
20	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													
25																	
	<210> 524																
	<211> 448																
	<212> PRT																
	<213> Secuencia artificial																
30																	
	<220>																
	<223> Sintética																
	<400> 524																
35	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			
40	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	
45	Gln	Leu	Thr	Asn	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				
50	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	
55	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				
60	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	
						230					235					240	
65	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		
5	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
10	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		
15	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				
20	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		
25	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	Gly	Lys
			435					440					445			
30	<210> 525															
	<211> 981															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
35	<220>															
	<223> Sintética															
40	<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			
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	
50	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			
55	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	
60	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			
65	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

5	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
10				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
15		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
20				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
25			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
30						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
35				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
40						455						460				
	Ile	Ser	Ser	Glu	Pro	Tyr	Phe	Gly	Asp	Gly	Pro	Ile	Lys	Ser	Lys	Lys
						470					475					480
	Leu	Leu	Tyr	Lys	Pro	Val	Asn	His	Tyr	Glu	Ala	Trp	Gln	His	Ile	Gln
45					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
50								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
55						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	Ser	Val	Gln	Lys	Ser	Ser	Asp	Gln	Gln	Asn	Ile	Lys
60								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
65							615					620				
	Trp	Ser	Glu	Asp	Leu	Thr	Ala	Trp	Thr	Leu	Ser	Asp	Ile	Leu	Pro	Pro
						630					635					640
	Gln	Pro	Glu	Asn	Ile	Lys	Ile	Ser	Asn	Ile	Thr	His	Ser	Ser	Ala	Val
70					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
75																
			675					680					685			
	Ile	Lys	Asn	Ala	Thr	Ile	Ile	Gln	Tyr	Gln	Leu	Lys	Gly	Leu	Glu	Pro
80																
		690					695					700				
	Glu	Thr	Ala	Tyr	Gln	Val	Asp	Ile	Phe	Ala	Glu	Asn	Asn	Ile	Gly	Ser
						710					715					720
85	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			
5	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		
10	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			
15	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	
20																	
	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	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			
25	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					
30	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													
35																	
	<210> 526																
	<211> 753																
	<212> PRT																
40	<213> Secuencia artificial																
	<220>																
	<223> Sintética																
45	<400> 526																
	Met	Asp	Ser	Leu	Ala	Ser	Leu	Val	Leu	Cys	Gly	Val	Ser	Leu	Leu	Leu	
	1				5					10					15		
50	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					
55	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			
60	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					
65	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		
5	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				
10	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		
15	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				
20	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	
25	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				
30	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		
35	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				
40	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	
45	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				
50	Pro	Pro	Arg	Gly	Leu	Asn	Leu	Leu	Pro	Lys	Ser	Gln	Thr	Thr	Leu	Asn
						550					555					560
	Leu	Thr	Trp	Gln	Pro	Ile	Phe	Pro	Ser	Ser	Glu	Asp	Asp	Phe	Tyr	Val
					565					570					575	
55	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				
60	Trp	Ser	Glu	Asp	Leu	Thr	Ala	Trp	Thr	Leu	Ser	Asp	Ile	Leu	Pro	Pro
						630					635					640
	Gln	Pro	Glu	Asn	Ile	Lys	Ile	Ser	Asn	Ile	Thr	His	Ser	Ser	Ala	Val
					645					650					655	
65	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				
5	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
10					725					730					735	
	Ala	Pro	Ala	Asp	Leu	Gly	Gly	Gly	Lys	Ile	Asp	His	His	His	His	His
				740					745					750		
	His															
15																
	<210> 527															
	<211> 498															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
20																
	<220>															
	<223> Sintética															
	<400> 527															
25	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		
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
35	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		
40	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
45	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		
50	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
55	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		
60	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
65	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
5			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	
10	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			
15	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
20	Gly	Pro	Ser	Tyr	Ser	Leu	Arg	Ser	Thr	Thr	Met	Met	Ile	Arg	Pro	Leu
					485					490					495	
	Asp	Phe														
25	<210> 528															
	<211> 330															
	<212> PRT															
	<213> Secuencia artificial															
30	<220>															
	<223> Sintética															
	<400> 528															
35	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
	1				5					10					15	
	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
				20					25					30		
	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
			35					40					45			
40	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
45					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			
50	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
55					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			
60	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
65					245					250					255	
	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn

65

<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 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
 165 170 175 180
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 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
5	Met	Met	Ile	Arg	Pro	Leu	Asp	Phe								
					85											
10	<210> 532 <211> 7 <212> PRT <213> Homo sapiens															
15	<400> 532 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly 1 5															
20	<210> 533 <211> 8 <212> PRT <213> Homo sapiens															
25	<400> 533 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 1 5															
30	<210> 534 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens															
35	<400> 534 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg 1 5															
40	<210> 535 <211> 13 <212> PRT <213> Homo sapiens															
45	<400> 535 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg 1 5 10															
50																

RESUMEN

La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo que se une específicamente a angiopoyetina 2 (Ang-2). Las formulaciones pueden contener, además de un anticuerpo anti-Ang-2, al menos un aminoácido, al menos un carbohidrato, o al menos un tensioactivo no iónico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención exhiben un grado sustancial de estabilidad del anticuerpo tras el almacenamiento durante varios meses y después de haber sido sometido a esfuerzo térmico y a otros esfuerzos físicos.