Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

P-25858

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Solicitud de división para la solicitud de patente No. **NC2017/0011487** a nombre de **AMGEN INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad AMGEN INC., domiciliada en Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, me permito manifestar que:

1. Presentación de solicitud divisional

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir su solicitud en dos o más solicitudes fraccionarias en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una solicitud divisional para la solicitud en trámite del expediente No. NC2017/0011487, titulada "MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULATORIAS".

2. Contenido de la solicitud divisional

Las reivindicaciones de la solicitud divisional corresponden a las reivindicaciones 22 a 42 del pliego reivindicatorio radicado el 03 de enero de 2020 bajo el número NC2020/0000034, con lo cual la solicitud de división cumple con lo estipulado en la el numeral 1.2.2.3.2 del Capítulo Sexto del Título X de la Circular Única, según el cual *"En los casos en que la solicitud divisional se realice a instancias del solicitante, la división deberá hacerse de forma literal, teniendo en cuenta la numeración de las reivindicaciones de forma consecutiva".*

En particular, la solicitud divisional se encuentra dirigida a:

> *"Una muteína de interleucina-2 humana (IL-2), en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, L19A,*

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

L19D, L19E, L19G, L19K, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20H, D20K, D20R, D20T, D20W, D20Y, M23H, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84H, D84I, D84K, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, S87Y, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88H, N88I, N88K, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, N88Y, V91D, V91E, V91G, V91H, V91K, V91N, V91R, V91S, I92H, I92K, I92R, E95G, E95I, E95K, y E95R, y estimula células T reguladoras en relación con otras células T o células NK, tanto en ensayos in vitro y en ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos con células madre hematopoyéticas CD34+)"

Me permito aclarar que las reivindicaciones de la solicitud divisional no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que cuentan con el debido soporte en la descripción de la solicitud como fue presentada originalmente.

De igual manera, la memoria descriptiva, la memoria descriptiva de la solicitud fraccionaria corresponde a la memoria descriptiva de la solicitud inicial, ajustada para indicar que la muteína de interleucina-2 no comprende una mutación seleccionada en la histidina 16.

2. Pago de tasas

Vale mencionar que en el sistema SIPI se realiza el pago de las tasas correspondientes (tasa de presentación y tasa de solicitud de examen), por lo que no se anexa copia del recibo al presente escrito.

3. Conclusiones

Considerando las aclaraciones aquí realizadas, es posible manifestar que la solicitud divisional cumple con los requisitos estipulados en la Circular Única para solicitudes divisionales, puesto que:

i. La solicitud de división no amplia la protección que corresponde a la materia de la solicitud original del radicado N.º NC2017/0011487;

ii. La división fue realizada de forma literal, teniendo en cuenta la numeración de las reivindicaciones de forma consecutiva;

iii. La memoria descriptiva está acorde con la división de la materia realizada,

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

iv. La solicitud divisional fue diligenciada debidamente y acompañada de los documentos que fueran necesarios para formar las solicitudes fraccionarias; y

v. Se realizó el pago de las tasas correspondientes.

En consecuencia, respetuosamente se solicita aceptar la división de la patente aquí presentada, y por consiguiente examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "*MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULATORIAS*" a nombre de AMGEN INC. y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para no aceptar la solicitud divisional, rogamos **comunicarnos** los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad completar la solicitud con base en la interpretación del 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos",* (el subrayado es nuestro).

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

3. Anexos

3.1 Descripción de la solicitud divisional

3.2 Pliego reivindicatorio conformado por veintiuno (**21**) reivindicaciones.

3.3 Resumen

3.4 Listado de secuencias

3.5 Figuras

Señora Directora,

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULATORIAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional E.U.A. No. 62/146,136 presentada el 10 de abril de 2015, que se incorpora en su totalidad por referencia aquí.

ANTEDECEDENTES DE LA INVENCIÓN

IL-2 se une a tres subunidades del receptor transmembrana: IL-2β e IL-2Rγ que activan conjuntamente eventos de señalización intracelular sobre la unión a IL-2 y CD25 (IL-2Rα) que sirve para estabilizar la interacción entre IL-2 y IL-2Rβγ. Las señales suministradas por IL-2Rβγ incluyen las de las vías PI3-quinasa, Ras-MAP-quinasa y STAT5.

Las células T requieren la expresión de CD25 para responder a las bajas concentraciones de IL-2 que típicamente existen en los tejidos. Las células T que expresan CD25 incluyen tanto las células T reguladoras FOXP3+ (células Treg), que son esenciales para suprimir la inflamación autoinmune, como las células FOXP3-T que han sido activadas para expresar CD25. Las células efectoras FOXP3-CD25+T (Teff) pueden ser células CD4+ o CD8+, ambas pueden contribuir a la

inflamación, autoinmunidad, rechazo de injerto de órganos o enfermedad de injerto contra hospedero. La señalización STAT5 estimulada por L-2 es crucial para el crecimiento y la supervivencia normales de las células T-reg y para la expresión alta de FOXP3.

En el documento de propiedad conjunta WO 2010/085495, se describe el uso de muteínas L-2 para expandir o estimular preferiblemente células Treg. Cuando se administra a un sujeto, el efecto sobre las células Treg es útil para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Aunque las muteínas IL-2 descritas en la misma son útiles para expandir células Treg sobre Teff in vivo, era deseable crear muteínas IL-2 que tuvieran atributos óptimos para un tratamiento terapéutico humano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Se describen aquí muteínas de IL-2, anticuerpos anti-IL-2 y complejos de anticuerpo anti-IL-2/IL-2 que son susceptibles de ser fabricados con alto rendimiento y tienen actividad farmacológica. En el esfuerzo por producir tales moléculas para uso como terapéutica humana, se produjeron una serie de observaciones inesperadas e impredecibles. Las composiciones y métodos descritos en este documento resultaron de ese esfuerzo.

Las muteínas de IL-2 descritas en el presente documento tienen una probabilidad relativamente baja de crear una respuesta inmune contra la muteína L-2 y/o la IL-2 endógena y proporcionan una expansión y activación preferencial Treg. Además, en ciertas modalidades, la muteína de IL-2 está fusionada a una molécula, por ejemplo, un anticuerpo Fc, que aumenta la vida media del suero cuando se administra a un sujeto. Las muteínas de IL-2 tienen una vida media en suero corta (3 a 5 horas para la inyección subcutánea). Ejemplos de fusiones de muteína Fc de IL-2 descritas en este documento tienen una vida media en seres humanos de al menos 1 día, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos 10 días, al menos 15 días, al menos 20 días o al menos 25 días. Este efecto sobre la farmacocinética de las muteínas de IL-2 permite una dosificación disminuida o menos frecuente del fármaco de la muteína de IL-2.

Además, al crear una molécula farmacéutica grande, debe tenerse en cuenta la capacidad de producir la molécula grande en grandes cantidades, al tiempo que se minimiza la agregación y se maximiza la estabilidad de la molécula. Las moléculas de fusión Fc de la muteína de IL-2 demuestran tales atributos.

Adicionalmente, en ciertas modalidades, la proteína de fusión Fc de muteína de IL-2 contiene una región Fc de IgG1.

Cuando es deseable abolir las funciones efectoras de IgG1 (por ejemplo, actividad ADCC), se encontró que la mutación de la asparagina en la posición 297 a glicina (N297G, esquema de numeración UE) proporcionó una eficacia de purificación mejorada y propiedades biofísicas sobre otras mutaciones que conducen a una IgGl Fc de aglicosilación. En modalidades preferidas, las cisteínas se manipulan en la Fc para permitir enlaces disulfuro, lo que aumenta la estabilidad de la molécula que contiene Fc aglicosilada. La utilidad de la Fc aglicosilada va más allá del contexto de Fc-fusión de la muteína de IL-2. De este modo, se proporcionan aquí moléculas que contienen Fc, fusiones Fc y anticuerpos, que comprenden una sustitución N297G y opcionalmente sustitución de uno o más residuos adicionales a cisteína.

En un aspecto, la presente invención proporciona una muteína de interleucina-2 humana (IL-2) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en la que dicha IL-2 muteína tiene al menos una mutación seleccionada entre L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, L19A, L19D, L19E, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D,

V91E, V91G, V91S, I92K, I92R, y E95G y estimula preferiblemente las células reguladoras T con respecto a otras células T o células NK, tanto en ensayos in vitro como en ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos con células madre hematopoyéticas CD34+). En una modalidad, dicha muteína es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 1. En otra modalidad, dicha muteína es al menos 97% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1.

En otra modalidad, la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada entre L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, L19A, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20T, L19A, L19D, D88E, N88A, N88A, N88A, N88A, N88A, N88A, N88A, N88A, N88A, N88A, N88A, N88W, V91D, V91E, V91G, V91S, I92K, I92R y E95G. En otra modalidad, la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada de D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, I92K, I92R, L12K, L19D, L19N, L19T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K y V91S.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una proteína de fusión Fc que comprende un Fc y la muteína de IL-

2 humana como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, el Fc es un IgGl Fc humano. En otra modalidad, la IgG1Fc humana comprende una o más mutaciones que alteran la función efectora de dicha Fc. En otra modalidad, la IgG1 humana comprende una sustitución en N297. En otra modalidad, la sustitución en N297 es N297G. En otra modalidad, la proteína de fusión Fc comprende una sustitución o deleción de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana. En otra modalidad, la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina. En otra modalidad, un enlazador conecta las porciones de muteína Fc y IL-2 humana de dicha proteína. En otra modalidad, el enlazador es GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT o (SEQ ID NO: 6), e YGNGT (SEQ ID NO: 7). En otra modalidad, el enlazador es GGGGS (SEQ ID NO: 5). En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende además una adición, sustitución o deleción de aminoácidos que altera la glicosilación de dicha proteína de fusión Fc cuando se expresa en células de mamífero. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3N o T3A. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3N. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende además una mutación S5. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende además una mutación S5T. En otra modalidad, dicha proteína de fusión

Fc comprende un dímero de Fc. En otra modalidad, dicha proteína de fusión Fc comprende dos muteínas de IL-2. En otra modalidad, dicha proteína de fusión Fc comprende una única muteína de IL-2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un ácido nucleico aislado que codifica una muteína de IL-2 humana como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un ácido nucleico aislado que codifica una porción Fc de un anticuerpo y una muteína de IL-2 humana como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, dicha porción Fc de un anticuerpo y la muteína de IL-2 humana se codifican dentro de un solo marco de lectura abierta. En otra modalidad, el Fc es un IgG1 Fc humano. En otra modalidad, la IgG1Fc humana comprende una o más mutaciones que alteran la función efectora de dicha Fc. En otra modalidad, la IgG1 humana comprende una sustitución en N297. En otra modalidad, la sustitución en N297 es N297G. En otra modalidad, el ácido nucleico codifica una sustitución o deleción de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana. En otra modalidad, la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina. En otra modalidad, el ácido nucleico codifica además un enlazador que conecta la porción Fc de un anticuerpo y la muteína de IL-2 humana. En otra modalidad, el enlazador es

GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT o (SEQ ID NO: 6), e YGNGT (SEQ ID NO: 7). En otra modalidad, el enlazador es GGGGS (SEQ ID NO: 5). En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende además una adición, sustitución o deleción de aminoácidos que altera la glicosilación de una proteína que comprende dicha muteína de IL-2 cuando se expresa en células de mamífero. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3N o T3A. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3N. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende además una mutación S5. En otra modalidad, la muteína de IL-2 comprende además una mutación S5T.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un vector de expresión que comprende un ácido nucleico aislado descrito anteriormente unido operativamente a un promotor.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una célula hospedera que comprende un ácido nucleico aislado descrito anteriormente. En una modalidad, el ácido nucleico aislado está unido operativamente a un promotor. En otra modalidad, dicha célula hospedera es una célula procariota. En otra modalidad, la célula hospedera es E. coli. En otra modalidad, dicha célula hospedera es una célula eucariota. En otra modalidad, la célula hospedera es una célula de mamífero. En otra modalidad, la célula hospedera es una línea

celular de ovario de hámster chino (CHO).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una muteína de IL-2 humana, que comprende el cultivo de una célula hospedera como se ha descrito anteriormente en condiciones en las que dicho promotor se expresa y recoge la muteína de IL-2 humana de dicho cultivo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una proteína de fusión Fc, que comprende cultivar una célula hospedera como se ha descrito anteriormente en condiciones en las que dicho promotor se expresa y recoge la proteína de fusión Fc de dicho cultivo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aumentar la proporción de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de una población de células T, que comprende poner en contacto la población de células T con una cantidad eficaz de una proteína IL-2 tal como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, aumenta la relación de células CD3+FoxP3+ a CD3+FoxP3-. En otra modalidad, la relación de células CD3+FoxP3+ a CD3+FoxP3- aumenta al menos al 50%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aumentar la relación de células T reguladoras (Treg) a células T no reguladoras dentro de una población de

células T, que comprende poner en contacto la población de células T con una cantidad eficaz de una Fc-fusión proteína tal como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, aumenta la relación de células CD3+FoxP3+ a CD3+FoxP3-. En otra modalidad, la relación de células CD3+FoxP3+ a CD3+FoxP3-aumenta al menos al 50%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aumentar la proporción de células T reguladoras (Treg) a células T no reguladoras dentro de la sangre periférica de un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de una muteína de IL-2 humana como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, la relación de células CD3+FoxP3+ a CD3+FoxP3-aumenta. En otra modalidad, la relación de células CD3+FoxP3+ a CD3+FoxP3-aumenta al menos al 50%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aumentar la relación de células T reguladoras (Treg) a células T no reguladoras dentro de la sangre periférica de un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de una proteína de fusión Fc como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, aumenta la relación de células CD3+FoxP3+ a CD3+FoxP3-. En otra modalidad, la relación de células CD3+FoxP3+ a CD3+FoxP3-aumenta al menos al 50%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aumentar la proporción de células T reguladoras (Treg) a células asesinas naturales (NK) dentro de la sangre periférica de un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de una muteína de IL-2 humana como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, la proporción de células CD3+FoxP3+ a CD3-CD19-linfocitos que expresan CD56 y/o CD16 aumenta. En otra modalidad, la proporción de células CD3+FoxP3+ a linfocitos CD3-CD19 expresando CD56 y/o CD16 aumenta al menos 50%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para aumentar la proporción de células T reguladoras (Treg) a células asesinas naturales (NK) dentro de la sangre periférica de un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de una proteína de fusión Fc como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, la proporción de células CD3+FoxP3+ a CD3-CD19-linfocitos que expresan CD56 y/o CD16 aumenta. En otra modalidad, la proporción de células CD3+FoxP3+ a linfocitos CD3-CD19 expresando CD56 y/o CD16 aumenta al menos 50%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un sujeto con una enfermedad inflamatoria o autoinmune, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una muteína de

IL-2 como se ha descrito anteriormente o una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína Fc-proteína de fusión tal como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, la administración provoca la reducción de al menos un síntoma de la enfermedad. En otra modalidad, la proporción de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de la sangre periférica de un sujeto aumenta después de la administración. En otra modalidad, la proporción de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de la sangre periférica de un sujeto permanece esencialmente la misma después de la administración. En otra modalidad, la enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria es lupus, enfermedad de injerto contra hospedero, vasculitis inducida por hepatitis C, diabetes tipo I, diabetes tipo II, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alopecia areata, aterosclerosis, psoriasis, rechazo de trasplante de órganos, Síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, pérdida espontánea de embarazo, enfermedades atópicas, asma o enfermedades inflamatorias intestinales.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un polipéptido que comprende una región Fc de un anticuerpo IgG1 humano en el que dicha región Fc comprende una mutación N297G y dicha región Fc de una IgG1 humana comprende al menos un 90% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en

SEQ ID NO: 3. En una modalidad, dicha región Fc de una IgG1 humana comprende al menos 95% de identidad con la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3. En otra modalidad, dicha región Fc de una IgG1 humana comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 3. En otra modalidad, dicha región Fc de una IgG1 humana comprende además una o más mutaciones para estabilizar el polipéptido. En otra modalidad, uno o más aminoácidos expuestos en la SEQ ID NO: 3 están sustituidos con cisteína. En otra modalidad, V259, A287, 292, V302, L306, V323 o 1332 de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3 está sustituido con cisteína. En otra modalidad, dicha región Fc comprende una sustitución A287C y L306C dentro de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3. En otra modalidad, dicha región Fc comprende una sustitución V259C y L306C dentro de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3. En otra modalidad, dicha región Fc comprende una sustitución R292C y V302C dentro de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3. En otra modalidad, dicha región Fc comprende una sustitución V323C e I332C dentro de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo que comprende una región Fc como se ha descrito

anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una proteína de fusión Fc que comprende una región Fc como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un polipéptido que comprende un enlazador, en el que el enlazador es GGNGT (SEQ ID NO: 6) o YGNGT (SEQ ID NO: 7). En una modalidad, el enlazador comprende N-glicosilación. En otra modalidad, el enlazador se inserta en o sustituye un bucle en la estructura del polipéptido.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una molécula que contiene IgG1 Fc aglicosilada, comprendiendo dicho método:

a) expresar un ácido nucleico que codifica un polipéptido como se ha descrito anteriormente en un cultivo de células de mamífero; y

b) recolección de la molécula que contiene IgG1 Fc aglicosilada de dicho cultivo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una molécula que contiene IgGl Fc aglicosilada cuando se expresa en células de mamífero, comprendiendo dicho método la etapa de mutación de un codón para N297 en la región Fc a un codón de glicina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una

proteína de fusión Fc en la que la secuencia de aminoácidos de dicha proteína de fusión Fc es al menos 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión de muteína de IL-2 humana ilustrada en las FIGURAS 24A-24P. En una modalidad, la secuencia de aminoácidos de dicha proteína de fusión Fc es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión de muteína de IL-2 humana ilustrada en la FIGURAS 24A-24P. En otra modalidad, la secuencia de aminoácidos de dicha proteína de fusión Fc es al menos 97% idéntica a la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión de muteína de IL-2 humana ilustrada en las FIGURAS 24A-24P. En otra modalidad, la secuencia de aminoácidos de dicha proteína de fusión Fc es al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión de muteína de IL-2 humana ilustrada en la FIGURAS 24A-24P. En otra modalidad, la secuencia de aminoácidos de dicha proteína de fusión Fc es idéntica a la secuencia de aminoácidos de una proteína de fusión de muteína de IL-2 humana ilustrada en las FIGURAS 24A-24P.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un ácido nucleico que codifica la Fc-fusión como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una célula que comprende el ácido nucleico como se ha descrito

anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una proteína de fusión Fc que comprende incubar la célula como se ha descrito anteriormente bajo condiciones que le permiten expresar dicha proteína de fusión Fc.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una afección inflamatoria o autoinmunitaria en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de la proteína de fusión Fc como se ha descrito con anterioridad a dicho sujeto. En una modalidad, dicha afección inflamatoria o autoinmunitaria es lupus, enfermedad de injerto contra hospedero, vasculitis inducida por hepatitis C, diabetes tipo I, diabetes tipo II, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alopecia areata, aterosclerosis, psoriasis, trasplante de órganos rechazo, Síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, pérdida espontánea de embarazo, enfermedades atópicas, asma o enfermedades inflamatorias intestinales.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para monitorizar la respuesta de un sujeto al tratamiento con la muteína de interleucina-2 humana (IL-2) como se ha descrito anteriormente, la proteína de fusión Fc como se ha descrito anteriormente o la proteína de fusión Fc

como se ha descrito anteriormente, que comprende detectar un cambio en dicho sujeto, siendo dicho cambio un aumento de la temperatura corporal, un aumento de CP en la sangre periférica de dicho sujeto, una disminución de plaquetas en la sangre periférica de dicho sujeto, una disminución de neutrófilos en el periférico de dicho sujeto sangre o una disminución de la albúmina en la sangre periférica de dicho sujeto, en el que dicho tratamiento se termina, se suspende, se reduce en frecuencia de dosificación o se reduce en cantidad de dosis después de que se detecta dicho cambio. En una modalidad, dicho cambio comprende: un aumento de la temperatura corporal de al menos 0.5°C, un aumento de la CRP en la sangre periférica de dicho sujeto de al menos 0.2 mg/ml, una disminución de plaquetas en la sangre periférica de dicho sujeto de al menos 0.8, una disminución de los neutrófilos en la sangre periférica de dicho sujeto de al menos 0.8 veces, o una disminución de la albúmina en la sangre periférica de dicho sujeto de al menos 0.4 veces.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo anti-IL-2 humano aislado, en el que dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada que es al menos 90% idéntico al dominio variable pesado de un anticuerpo de referencia y una variable de cadena ligera que es al menos 90% idéntico al dominio variable de cadena ligera

de dicho anticuerpo de referencia, en el que dicho anticuerpo de referencia es 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9, el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia es como se ilustra en la FIGURA 28 y la FIGURA 26, respectivamente; o comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 del dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de referencia y un dominio variable de cadena ligera que comprende CD1, CDR2 y CDR3 del dominio variable de cadena ligera de dicha referencia, y en el que dichas CDR de cadena pesada y dichas CDR de cadena ligera son como se ilustra en la FIGURA 28 y la FIGURA 26, respectivamente; o compiten entre sí por unirse a la citoquina de IL-2 humana de tipo natural con un anticuerpo de referencia, en el que dicho anticuerpo de referencia es 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9. En una modalidad, dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada que es al menos 90% idéntica a la secuencia de aminoácidos de

dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de referencia y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera que es al menos 90 % idéntico a la secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia, donde dicho anticuerpo de referencia es 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9 y donde la variable de cadena pesada y la secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia es como se ilustra en la FIGURA 28 y en la FIGURA 26, respectivamente. En otra modalidad, dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de dominio variable pesado de un anticuerpo de referencia y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera que es al menos 95% idéntica a la secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia, en donde dicho anticuerpo de referencia es 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9 y donde

el dominio variable de cadena pesada secuencia de aminoácidos y secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia es como se ilustra en la FIGURA 28 y FIGURA 26, respectivamente. En otra modalidad, dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada que es al menos 97% idéntica a la secuencia de aminoácidos de dominio variable pesado de un anticuerpo de referencia y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera que es al menos 97% idéntica a la secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia, en donde dicho anticuerpo de referencia es 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9 y donde el dominio variable de cadena pesada secuencia de aminoácidos y secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia es como se ilustra en la FIGURA 28 y FIGURA 26, respectivamente. En otra modalidad, dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada que es al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de dominio variable pesado de un anticuerpo de referencia y una secuencia de aminoácidos de

dominio variable de cadena ligera que es al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia, en donde dicho anticuerpo de referencia es 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9 y donde el dominio variable de cadena pesada secuencia de aminoácidos y secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia es como se ilustra en la FIGURA 28 y FIGURA 26, respectivamente. En otra modalidad, dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de referencia, y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia, en donde dicho anticuerpo de referencia es 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9, y en el que la secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena pesada y la secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena ligera de dicho anticuerpo de referencia es como se ilustra en la FIGURA 28 y la FIGURA 26,

respectivamente. En otra modalidad, dicho anticuerpo aislado es: un anticuerpo humano; un anticuerpo humanizado; un anticuerpo quimérico; un anticuerpo monoclonal; un anticuerpo policlonal; un anticuerpo recombinante; un fragmento de anticuerpo de unión al antígeno; un anticuerpo de cadena única; un diacuerpo; un triacuerpo; un tetracuerpo; un fragmento Fab; un fragmento F(ab')2; un anticuerpo de dominio; un anticuerpo IgD; un anticuerpo IgE; un anticuerpo IgM; un anticuerpo IgG1; un anticuerpo IgG2; un anticuerpo IgG3; un anticuerpo IgG4; o un anticuerpo IgG4 que tiene al menos una mutación en una región bisagra que alivia la tendencia a formar un enlace disulfuro de la cadena intra-H. En otra modalidad, dicho anticuerpo aislado comprende un IgGl Fc humano. En otra modalidad, dicha IgG1Fc humana tiene una o más mutaciones que alteran la función efectora de dicha Fc. En otra modalidad, dicha IgG1Fc humana comprende una sustitución en N297. En otra modalidad, dicha sustitución en N297 es N297G. En otra modalidad, el anticuerpo comprende una sustitución o deleción de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana. En otra modalidad, la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina. En otra modalidad, dicho anticuerpo aislado comprende un IgGl Fc humano. En otra modalidad, dicha IgG1Fc humana tiene una o más mutaciones que alteran la función efectora de dicha Fc. En otra modalidad,

dicha IgG1Fc humana comprende una sustitución en N297. En otra modalidad, dicha sustitución en N297 es N297G. En otra modalidad, el anticuerpo comprende una sustitución o deleción de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana. En otra modalidad, la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un complejo aislado que comprende un anticuerpo aislado de IL-2 antihumano como se ha descrito anteriormente unido a una citocina de IL-2 humana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un ácido nucleico aislado que codifica la cadena ligera, la cadena pesada o la cadena ligera y la cadena pesada del anticuerpo anti-IL-2 aislado humano como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado como se ha descrito anteriormente unido operativamente a un promotor.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una célula hospedera que comprende el ácido nucleico aislado como se ha descrito anteriormente. En una modalidad, el ácido nucleico aislado está unido operativamente a un promotor. En otra modalidad, dicha célula hospedera es una célula

procariota. En otra modalidad, la célula hospedera es E. coli. En otra modalidad, dicha célula hospedera es una célula eucariota. En otra modalidad, la célula hospedera es una célula de mamífero. En otra modalidad, la célula hospedera es una línea celular de ovario de hámster chino (CHO).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un anticuerpo anti-IL-2 humano, que comprende cultivar una célula hospedera como se ha descrito anteriormente en condiciones en las que dicho promotor se expresa y recoge la muteína de IL-2 humana de dicho cultivo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una afección inflamatoria o autoinmunitaria en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz del anticuerpo anti-IL-2 humano o complejo aislado que comprende un anticuerpo anti-IL-2 aislado humano como se ha descrito anteriormente a dicho sujeto. En una modalidad, dicha afección inflamatoria o autoinmunitaria es lupus, enfermedad de injerto contra hospedero, vasculitis inducida por hepatitis C, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alopecia areata, aterosclerosis, psoriasis, trasplante de órganos rechazo, Síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, pérdida espontánea de embarazo, enfermedades atópicas, asma o enfermedades inflamatorias intestinales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIGURA 1 En un ensayo de estimulación a corto plazo, la homodimerización por fusión al extremo C de IgG-Fc no altera la actividad de las muteínas de IL-2 con potencia reducida y con alta afinidad para CD25.

FIGURA 2A y FIGURA 2B Muteínas IL-2 con las mutaciones indicadas y fusionado con el C-terminal de un lado de un Fc-heterodímero se probaron para su capacidad para estimular STAT5 fosforilación en células T. Estas muteínas también contenían tres mutaciones que confieren alta afinidad por CD25 (V69A, N71R, Q74P). Su actividad se comparó con tres formas de IL-2 sin Fc de fusión (símbolos abiertos): WT IL-2, HaWT (alta afinidad para CD25) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P), y HaD (alta afinidad para CD25 y actividad de señalización reducida) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D). Las respuestas fosfo-STAT5 se muestran para las células T FOXP3+CD4+ y FOXP3-CD4+ cerradas.

FIGURA 3 Proliferación de subconjuntos de células T en respuesta a titulaciones de muteínas de IL-2 fusionadas a Fc-heterodímero. La actividad de las proteínas de fusión se comparó con tres formas de IL-2 sin fusión Fc (símbolos abiertos): WT IL-2, HaWT (alta afinidad para CD25) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q. 74P) y HaD (alta

afinidad para CD25 y actividad de señalización reducida) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D)

FIGURA 4. Proliferación de células NK en respuesta a titulaciones de muteínas de IL-2 fusionadas con heterodímero de Fc. La actividad de las proteínas de fusión se comparó con tres formas de IL-2 sin fusión Fc (símbolos abiertos): WT IL-2, HaWT (alta afinidad para CD25) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P) y HaD (alta afinidad para CD25 y actividad de señalización reducida) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D).

FIGURA 5 Proliferación de subconjuntos de células T en respuesta a titulaciones de muteínas de IL-2 fusionadas con Fc-homodímero N297G. La actividad de Muteínas Fc se comparó con WT IL-2 (círculos abiertos) y WT Fc (círculos cerrados). Las mutaciones que confieren alta afinidad por CD25 (HaMutl) fueron V69A y Q74P.

FIGURA 6 Proliferación de células NK en respuesta a titulaciones de muteínas de IL-2 fusionadas con Fc-homodímero N297G. La actividad de Muteínas Fc se comparó con WT IL-2 (círculos abiertos) y WT Fc (círculos cerrados).

FIGURA 7A y la FIGURA 7B Las muteínas IL-2 Fc sin mutaciones que confieren alta afinidad por CD25 promueven la expansión de Treg y la regulación positiva de FOXP3 en ratones humanizados.

FIGURA 8 Dosis semanales bajas (0.5 µg por animal) de muteínas IL-2 Fc promueven la expansión de Treg y la regulación positiva de FOXP3 en ratones humanizados, observándose una mejor actividad para V91K Fc relativa a N88D Fc y WT Fc.

FIGURA 9A V91K Fc y N88D Fc persisten en la superficie de las células T activadas por asociación con CD25.

FIGURA 9B Persistencia de la señalización de IL-2Rβ con V91K Fc y N88D Fc con respecto a WT Fc.

FIGURAS 10A y 10B Comparación de dos semanas y cuatro semanas intervalos de dosificación de V91K Fc en monos Cynomolgus, y la comparación de IV y SC rutas de dosificación.

FIGURAS 11A, 11B, 11C, 11D, 11E y 11F Cinética de las respuestas celulares, temperatura corporal y PCR sérica en monos Cynomolgus tratados con diferentes regímenes de dosificación de PROLEUKIN®, V91K Fc y N88D Fc.

FIGURA 12A Efecto de las dosis crecientes de PROLEUKIN®, V91K Fc o Fc N88D en los niveles de células Treg, células NK, células T CD4+FOXP3’, y células T CD8+FOXP3’ en monos Cynomolgus. Cada punto de datos representa el promedio de pico de respuesta de cuatro animales.

FIGURA 12B Efecto de dosis crecientes de PROLEUKIN®, V91K Fc o N88D Fc en niveles de células Treg y eosinófilos en

monos Cynomolgus. Cada punto de datos representa el promedio de pico de respuesta de cuatro animales.

FIGURA 12C Efecto de dosis crecientes de PROLEUKIN®, V91K Fc, o Fc N88D sobre los niveles de células Treg y CRP y sobre la temperatura corporal en monos Cynomolgus. Cada punto de datos representa el promedio de pico de respuesta de cuatro animales.

FIGURA 12D Efecto de dosis crecientes de PROLEUKIN®, V91K Fc o Fc. N88D sobre los niveles de células Treg, plaquetas, neutrófilos y albúmina en monos Cynomolgus. Cada punto de datos representa el promedio de pico de respuesta de cuatro animales. Los ejes Y correctos se invierten para transportar una disminución del pliegue en las plaquetas, neutrófilos o albúmina con respecto a las muestras pre-dosis.

FIGURA 13 Cinética del desarrollo de anticuerpos anti-fármacos (ADA) en monos Cynomolgus tratados con V91K Fc.

FIGURA 14 $\Delta\Delta G_{enlace}$ predicho de Discovery Studio (kcal/mol) de la interacción IL-2:IL-2Rβ para varias muteínas de IL-2. El valor positivo de $\Delta\Delta G_{enlace}$ indica una unión más débil de la muteína en comparación con la IL-2 de tipo natural. Los valores de $\Delta\Delta G_{enlace}$ para los mutantes N88 y D20 probablemente no se predijeron. Se seleccionaron las muteínas mostradas en las cajas.

FIGURA 15 $\Delta\Delta G_{enlace}$ predicho de Schrodinger (kcal/mol) de

la IL-2:IL-2Rβ interacción para varios IL-2 mutantes. El valor positivo de $\Delta\Delta G_{enlace}$ indica una unión más débil del mutante en comparación con el WT. Se seleccionaron las muteínas mostradas en las cajas.

FIGURA 16A y FIGURA 16B Las PBMC humanas primarias se preactivaron con 100 ng/ml de OKT3 durante dos días. Las células se reposaron después durante tres días después de tres lavados para eliminar el anticuerpo OKT3. Las bioactividades de las proteínas de fusión de la muteína IL-2 Fc se ensayaron estimulando estas PBMC preactivadas en reposo con titulaciones (1 nM, 100 pM, 33 pM, 11 pM) de muteínas de IL-2 a 37°C durante 10 min seguido por un ensayo estándar de PHOSFLOW ™ (BD, Franklin Lakes, NJ) para detectar los niveles de fosfo-STAT5. La bioactividad de las muteínas IL-2 Fc se presenta como intensidad de fluorescencia media (IMF) fosfo-STAT5 en células T CD4+ bloqueadas. Las muteínas se ensayaron como sobrenadantes de las células 293-6E transfectadas y las concentraciones de las proteínas de fusión IL-2 Fc se determinaron mediante la unión a la Proteína A (OCTET Q SYSTEM®, Pall forteBIO Co., Menlo Park, CA). La muestra "pTT5" representa la fracción sobrenadante de células transfectadas con un vector de expresión de ADN vacío. A) Respuestas Phospho-STAT5 a proteínas de fusión de muteínas IL-2 Fc tituladas, en células T de un donante. B) Se

clasificaron las respuestas de pSTAT5 a 33 pM de muteínas IL-2 Fc para dos donantes.

FIGURA 17 Las PBMC humanas primarias fueron preactivadas con OKT3 100 ng/ml durante dos días. Las células se reposaron después durante tres días después de tres lavados para eliminar el anticuerpo OKT3. La bioactividad de las muteínas de IL-2 se ensayó estimulando estas PBMC preactivadas en reposo con titulaciones de muteínas de IL-2 a 37°C durante 10 min seguido de un ensayo estándar de PHOSFLOW ™ (BD, Franklin Lakes, NJ) para detectar fosfo-STAT5 niveles. La bioactividad de las muteínas de IL-2 se presenta como intensidad de fluorescencia media de fosfo-STAT5 (MFI) en células T CD25highCD4+ cerradas. IL-2 Fc (D20W, C125A) no activó pSTAT5, y esta molécula y IL-2 Fc (WT, C125A) se muestran en cada parcela como un control positivo y negativo. Se obtuvieron resultados consistentes para dos donantes de PBMC diferentes.

FIGURAS 18A, 18B, 18C y 18D Las PBMC totales se activaron a 3 millones/ml con 100 ng de OKT3. El segundo día, las células se lavaron tres veces y reposaron en medio fresco durante cinco días. Las células se marcaron entonces con CFSE y se cultivaron adicionalmente en una placa de veinticuatro pocillos a 0.5 millones/pocillo en medio que contenía IL-2 durante siete días antes del análisis FACS. La proliferación

de subconjuntos de células T se presenta como una dilución de CFSE (fluorescencia CFSE mediana) para las células FOXP3CD4+ (FIGURA 18A), FOXP3 CD8+ (FIGURA 18B) y HELIOS+ FOXP3+CD4+ (FIGURA 18C). También se muestra la capacidad de las muteínas para regular positivamente FOXP3 en células HELIOS+FOXP3+CD4+ (FIGURA 18D).

FIGURA 19 Se cultivaron células NK CD16+ clasificadas MACS con titulaciones de las muteínas IL-2 Fc indicadas durante tres días a 0.1 millones/pocillo en placas de 96 pocillos. Se añadieron 0.5 µCi de 3H-timidina a cada pocillo durante las dieciocho horas finales de incubación.

FIGURAS 20A y 20B PBMCs humanas primarias fueron preestimuladas durante dos días con OKT3 100 ng/ml. Las células fueron cosechadas, lavadas cuatro veces y reposadas durante la noche en medio. Después de pulso, las células se cosecharon para TO después de un lavado, o se lavaron tres veces más en 12 ml de medio caliente y se cultivaron para lo indicado veces. Para detectar la IL-2 Fc asociada a células, las células se tiñeron con anti-IgG-FITC humana (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) y anti-CD25-APC (FIGURA 20A). Para clasificar las muteínas para la retención de la superficie celular, se promedió la suma de los valores de MFI de IgG hu para puntos de tiempo de 4, 6 y 24 h para dos donantes de PBMC (FIGURA 20B).

FIGURA 21 pSTAT5 retención de la señal después de pulso de lavado, como en las FIGURAS 20A-20B, excepto las células fueron pulsadas con 100 pM IL-2 Fc.

FIGURA 22 Correlación de la retención de la superficie celular y retención de señalización de IL-2R. Los valores de retención de la superficie escalonada y de retención de la señal pSTAT5 se calcularon añadiendo los valores de hu-IgG MFI (superficie) o pSTAT5 MFI (señalización) para los puntos de tiempo de 6 y 24 h, escalando los valores de 0 a 1 y promediando los valores escalonados para dos donantes.

FIGURA 23A y la FIGURA 23B Porcentaje de Treg de células T CD4 en sangre de ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos con CD34+ células madre hematopoyéticas) al día cuatro después de la dosis subcutánea de 1 µg de muteína IL-2 Fc al día cero. (B) Correlación del enriquecimiento de Treg con la retención de la señal de pSTAT5. Los valores de retención de la señal pSTAT5 escalonados se calcularon añadiendo la MFI pSTAT5 para los puntos de tiempo de 6 y 24 h, escalando los valores de 0 a 1 y promediando los valores escalados para dos donantes.

FIGURAS 24A, 24B, 24C, 24D, 24E, 24F, 24G, 24H, 24I, 24J, 24K, 24L, 24M, 24N, 24O y 24P) Secuencias de aminoácidos de las proteínas de fusión de muteína de IL-2 humana creadas y ensayadas de acuerdo con los Ejemplos 13 y 14. Texto en

negrita = secuencia líder; cursiva = dominio Fc (que comprende las mutaciones N297G y delK); texto subrayado = secuencia enlazadora; texto sin formato = IL-2 (que comprende C125A y las mutaciones indicadas). Juntos, el dominio Fc, la secuencia enlazadora, e IL-2 comprenden la forma madura de la proteína.

FIGURA 25A, 25B, 25C, 25D, 25E, 25F, 25G, 25H, 25I, 25J, 25K, 25L, 25M, 25N, 25O, 25P, 25Q, 25R, 25S, 25T, 25U, 25V, 25W, 25X, 25Y, 25Z, 25AA, 25BB, 25CC, 25DD, 25EE, 25FF, 25GG, 25HH, 25II, 25JJ, 25KK y 25LL Secuencias de ácido nucleico de las proteínas de fusión de muteína de IL-2 humana creadas y ensayadas de acuerdo con los Ejemplos 13 y 14.

FIGURA 26 Secuencias de aminoácidos de los dominios variables de la cadena ligera de los anticuerpos aislados y ensayados de acuerdo con el Ejemplo 15. Las CDR 1, 2 y 3 (definidas de acuerdo con Kabat) se indican en negrita y subrayadas; las regiones de estructura 1, 2, 3 y 4 están en texto plano.

FIGURAS 27A, 27B, 27C, 27D, 27E, 27F, 27G, 27H y 27I Secuencias de ácidos nucleicos de los dominios variables de la cadena ligera de los anticuerpos aislados y ensayados de acuerdo con el Ejemplo 15.

FIGURA 28 Secuencias de aminoácidos de los dominios variables de la cadena pesada de los anticuerpos aislados y

ensayados de acuerdo con el Ejemplo 15. Los CDs 1, 2 y 3 (definidos según Kabat) se indican en negrita y subrayados; las regiones de estructura 1, 2, 3 y 4 están en texto plano.

FIGURAS 29A, 29B, 29C, 29D, 2E, 29F, 29G, 29H y 29I Secuencias de ácidos nucleicos de los dominios variables de la cadena pesada de los anticuerpos aislados y ensayados de acuerdo con el Ejemplo 15.

FIGURA 30 Relación de activación de la expansión de células Treg a la expansión de células NK en ratones NSG SCID/Hu tratados con una sola inyección de 8 µg de anticuerpo anti-IL-2 complejado con 1.5 µg de IL-2 humana de tipo natural) como se describe en el Ejemplo 15.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los títulos de sección usados aquí son sólo para propósitos organizacionales y no deben ser interpretados como limitantes del tema descrito. Todas las referencias citadas dentro del cuerpo de esta memoria descriptiva se incorporan expresamente por referencia en su totalidad.

Se pueden usar técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos, cultivo y transformación de tejidos, purificación de proteínas, etc. Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación pueden realizarse de acuerdo con las especificaciones del fabricante o como se

realiza comúnmente en la técnica o como se describe en el presente documento. Los siguientes procedimientos y técnicas pueden realizarse generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describen en varias referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manuel, 3ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Spring Harbor, N.Y., que se incorpora aquí como referencia para cualquier propósito. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con los procedimientos y técnicas de laboratorio de la química analítica, la química orgánica y la química medicinal y farmacéutica descrita en el presente documento son bien conocidas y usadas comúnmente en la técnica. Las técnicas estándar se pueden utilizar para la síntesis química, los análisis químicos, la preparación farmacéutica, la formulación, y la entrega y el tratamiento de pacientes.

IL-2

Las muteínas de IL-2 descritas aquí son variantes de IL-2 humana de tipo natural. Tal como se utiliza en la presente, "IL-2 humana de tipo natural", "IL-2 de tipo natural" o "WT IL-2" significará el polipéptido que tiene la siguiente

secuencia de aminoácidos:

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE
ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI
TFXQSIISTLT

en donde X es C, S, V, o A (SEQ ID NO: 2).

Las variantes pueden contener una o más sustituciones, deleciones o inserciones dentro de la secuencia de aminoácidos de IL-2 de tipo natural. Los residuos se designan aquí por el código de aminoácidos de una letra seguido por la posición de aminoácidos de IL-2, por ejemplo, K35 es el residuo de lisina en la posición 35 de la SEQ ID NO: 2. Las sustituciones se designan aquí por el código de aminoácido de una letra seguido por la posición de aminoácido de IL-2 seguido por el código de aminoácido de una letra sustitutivo, por ejemplo, K35A es una sustitución del residuo de lisina en la posición 35 de la SEQ ID NO: 2 con un residuo de alanina.

Muteínas IL-2 y anticuerpos anti-IL-2

En el presente documento se proporcionan muteínas de IL-2 humana y anticuerpos anti-IL-2 que estimulan preferiblemente células T reguladoras (Treg). Tal como se usa en la presente descriptiva, “estimula preferiblemente las células T reguladoras” significa que la muteína o anticuerpo promueve la proliferación, supervivencia, activación y/o función de células T CD3+FoxP3+ sobre células CD3+FoxP3-T. Los métodos

para medir la capacidad de estimular preferiblemente Treg pueden medirse por citometría de flujo de leucocitos de sangre periférica, en los que hay un aumento observado en el porcentaje de células T CD FOXP3+CD4+ entre las células T CD4+ totales, un aumento en el porcentaje de FOXP3+ CD8+ T entre las células T CD8+ totales, un aumento en el porcentaje de células T FOXP3+ en relación con las células NK y/o un mayor incremento en el nivel de expresión de CD25 en la superficie de las células T FOXP3+ en relación con el aumento de la expresión de CD25 en otros T Células. El crecimiento preferencial de células Treg también puede detectarse como una representación aumentada del ADN promotor de FOXP3 desmetilado (es decir, la región desmetilada Treg específica o TSDR) en relación con genes CD3 desmetilados en ADN extraído de sangre completa, como se detecta por secuenciación de la reacción en cadena de la polimerasa PCR) a partir de ADN genómico tratado con bisulfito (J. Sehouli, et al., 2011). Epigenética 6: 2, 236-246).

Las muteínas IL-2 o anticuerpos anti-IL-2 que estimulan preferiblemente las células Treg aumentan la relación de células T CD3+FoxP3+ sobre las células T CD3+FoxP3-T en un sujeto o una muestra de sangre periférica al menos 30%, al menos 40% al menos al 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 100%, al menos

el 150%, al menos el 200%, al menos el 300%, al menos el 400% al menos 500%, al menos 600%, al menos 700%, al menos 800%, al menos 900%, o al menos 1000%.

Ejemplos de muteínas de IL-2 incluyen, pero no se limitan a, muteínas de IL-2 que comprenden sustitución(es) L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K y/o V91S en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2. Las muteínas IL-2 ejemplares se exponen en la FIGURA 24. Las muteínas de IL-2 de la presente invención comprenden opcionalmente una sustitución C125A. Aunque puede ser ventajoso reducir el número de mutaciones adicionales a la secuencia de IL-2 de tipo natural, la invención incluye muteínas de IL-2 incluyendo también truncamientos e/o inserciones adicionales, supresiones y/o sustituciones además de la sustitución L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K y/o V91S, con la condición de que dichas muteínas mantengan la actividad de simular preferiblemente Tregs. Por lo tanto, las modalidades incluyen muteínas de IL-2 que estimulan preferiblemente las células Treg y comprenden una secuencia de aminoácidos que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una secuencia de aminoácidos de la sustitución L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K,/o V91S

y que es al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2. En modalidades particularmente preferidas, dichas muteínas de IL-2 comprenden una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96% %, al menos 97%, al menos 98%, o al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2.

Para las secuencias de aminoácidos, se determina la identidad y/o similitud de secuencia usando técnicas estándar conocidas en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, el algoritmo de identidad de secuencia local de Smith y Waterman, 1981, Adv. Appl. Mates. 2: 482, el algoritmo de alineación de identidad de secuencia de Needleman y Wunsch, 1970, 7. Mol. Biol. 48: 443, la búsqueda del método de similitud de Pearson y Lipman, 1988, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 85: 2444, implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el Paquete de Software de Genética de Wisconsin, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin), el programa de secuencia Best Fit descrito por Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12: 387-395, preferiblemente utilizando los ajustes

predeterminados, o mediante inspección. Preferiblemente, el porcentaje de identidad se calcula mediante FastDB basándose en los siguientes parámetros: penalidad de desajuste de 1; penalidad de hueco de 1; penalización por tamaño de hueco de 0.33; y la penalización de unión de 30, "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis", Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

Un ejemplo de un algoritmo útil es PILEUP. PILEUP crea una alineación de secuencias múltiples a partir de un grupo de secuencias relacionadas usando alineaciones progresivas por pares. También puede representar un árbol que muestra las relaciones de agrupación utilizadas para crear la alineación. PILEUP utiliza una simplificación del método de alineación progresiva de Feng & Doolittle, 1987, J. Mol. Evol. 35: 351-360; el método es similar al descrito por Higgins y Sharp, 1989, CABIOS 5: 151-153. Parámetros útiles de PILEUP incluyendo un peso por defecto de 3.00, un peso por defecto de longitud de hueco de 0.10 y puntos finales ponderados.

Otro ejemplo de un algoritmo útil es el algoritmo BLAST, descrito en: Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215: 403-410; Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402; y Karin et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 5873-5787. Un programa BLAST particularmente útil es el programa

WU-BLAST-2 que se obtuvo de Altschul et al., 1996, Methods in Enzymology 266: 460-480. WU-BLAST-2 utiliza varios parámetros de búsqueda, la mayoría de los cuales están ajustados a los valores predeterminados. Los parámetros ajustables se ajustan con los siguientes valores: rango de superposición = 1, fracción de superposición = 0.125, umbral de palabra (T) = ll. Los parámetros HSP S y HSP S2 son valores dinámicos y son establecidos por el propio programa dependiendo de la composición de la secuencia particular y composición de la base de datos particular contra la que se busca la secuencia de interés; sin embargo, los valores pueden ajustarse para aumentar la sensibilidad.

Un algoritmo útil adicional es BLAST espaciado según lo informado por Altschul et al., 1993, Nucl. Acids Res. 25: 3389-3402. BLAST espaciado utiliza puntuaciones de sustitución BLOSUM-62; parámetro de umbral T establecido en 9; el método de dos pulsaciones para activar las extensiones no asignadas carga las longitudes de intervalo de k un coste de 10+k; X_u establecido a 16 y X_g establecido a 40 para la etapa de búsqueda de base de datos y a 67 para la etapa de salida de los algoritmos. Las alineaciones espaciadas son activadas por una puntuación que corresponde a unos 22 bits.

Aunque el sitio o región para introducir una variación de la secuencia de aminoácidos puede ser predeterminada, no

es necesario predeterminar la mutación per se. Por ejemplo, con el fin de optimizar el rendimiento de una mutación en un sitio dado, la mutagénesis aleatoria puede realizarse en el codón o región objetivo y la muteína de IL-2 expresada tamizada para la combinación óptima de actividad deseada. Las técnicas para realizar mutaciones de sustitución en sitios predeterminados en ADN que tienen una secuencia conocida son bien conocidas, por ejemplo, mutagénesis de cebadores M13 y mutagénesis de PC. El cribado de los mutantes puede realizarse usando ensayos descritos en este documento, por ejemplo.

Las sustituciones de aminoácidos son típicamente de residuos individuales; las inserciones normalmente serán del orden de aproximadamente un (1) a aproximadamente veinte (20) residuos de aminoácidos, aunque pueden tolerarse inserciones considerablemente mayores. Las deleciones varían de aproximadamente un (1) a aproximadamente veinte (20) residuos de aminoácidos, aunque en algunos casos las deleciones pueden ser mucho mayores.

Se pueden usar sustituciones, deleciones, inserciones o cualquier combinación de las mismas para llegar a una derivada o variante final. Generalmente, estos cambios se realizan en unos pocos aminoácidos para minimizar la alteración de la molécula, particularmente la inmunogenicidad

y la especificidad de la proteína de unión al antígeno. Sin embargo, los cambios más grandes pueden ser tolerados en ciertas circunstancias. Las sustituciones conservadoras se hacen generalmente de acuerdo con la siguiente tabla representada como la TABLA 1.

Tabla 1

Residuo Original	Sustituciones Ejemplares
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr, Trp
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Cambios sustanciales en la función o identidad inmunológica se realizan seleccionando sustituciones que son

menos conservadoras que las mostradas en la TABLA 1. Por ejemplo, pueden hacerse sustituciones que afectan más significativamente: la estructura del esqueleto polipeptídico en el área de la alteración, por ejemplo, la estructura alfa helicoidal o beta; la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio objetivo; o la mayor parte de la cadena lateral. Las sustituciones que en general se espera produzcan los mayores cambios en las propiedades del polipéptido son aquéllas en las que (a) un residuo hidrófilo, por ejemplo, serilo o treonilo, está sustituido por un residuo hidrófobo, por ejemplo leucilo, isoleucilo, fenilalanilo, valilo o alanilo; (b) una cisteína o prolina sustituye (o por) cualquier otro residuo; (c) un residuo que tiene una cadena lateral electropositiva, por ejemplo, lisilo, arginilo o histidilo, se sustituye (o por) un residuo electronegativo, por ejemplo, glutamilo o aspartilo; o (d) un residuo que tiene una cadena lateral voluminosa, por ejemplo fenilalanina, se sustituye por uno que no tiene una cadena lateral, por ejemplo, glicina.

Las variantes típicamente exhiben la misma actividad biológica cualitativa y obtendrán la misma respuesta inmunitaria que el análogo de origen natural, aunque también se seleccionan variantes para modificar las características de la muteína de IL-2 según sea necesario. Alternativamente,

la variante puede diseñarse de manera que la actividad biológica de la muteína de IL-2 esté alterada. Por ejemplo, los sitios de glicosilación pueden alterarse o eliminarse como se discute en la presente.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un anticuerpo que comprende los dominios variables de cadena pesada y ligera de uno de los anticuerpos designados en la presente como 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 y 18H9.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un anticuerpo anti-IL-2 que comprende un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia del dominio variable de cadena ligera de 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9, sólo a 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 residuo(s) cada una de tales diferencias de secuencia es independientemente bien una deleción, inserción o sustitución de un residuo de aminoácido. En otra modalidad, el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos

del 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o 99% idéntica a la secuencia de la luz en el dominio variable de cadena de 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9. En otra modalidad, el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que está codificada por un polinucleótido que se hibrida en condiciones moderadamente rigurosas al complemento de una secuencia de nucleótidos de las FIGURAS 27A-27I.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un anticuerpo anti-IL-2 que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere de la secuencia del dominio variable de cadena pesada de 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9, sólo a 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 residuo(s) cada una de tales diferencias de secuencia es independientemente bien una deleción, inserción o sustitución de un residuo de aminoácido. En otra modalidad, el dominio variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos del 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, o 99%

idéntica a la secuencia de la cadena pesada en el dominio variable de cadena de 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11 o 18H9. En otra modalidad, el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que está codificada por un polinucleótido que se hibrida en condiciones moderadamente rigurosas al complemento de una secuencia de nucleótidos de las FIGURAS 29A-29I.

En otra modalidad, la presente invención proporciona anticuerpos anti-IL-2 que comprenden las tres secuencias CD de cadena ligera y las tres secuencias CDR de cadena pesada del anticuerpo 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, o 18H9.

En otra modalidad, la presente invención proporciona anticuerpos anti-IL-2 que inhiben en forma cruzada la unión a IL-2 como se describe en el Ejemplo 15.

Muteínas IL-2 y anticuerpos anti-IL-2 que tienen vida media sérica extendida

Debido a que las muteínas de IL-2 proporcionadas en la

presente invención expanden preferiblemente Treg sobre, por ejemplo, células Teff o NK, se espera que el perfil de seguridad cuando se administra a un paciente difiera de la IL-2 de tipo natural o PROLEUKIN® (aldesleucina, Novartis, Basilea, Suiza). Los efectos secundarios asociados con la IL-2 o PROLEUKIN® de tipo natural incluyen síntomas similares a los de la gripe, escalofríos/rigor, artralgia, fiebre, erupción cutánea, prurito, reacciones en el lugar de la inyección, hipotensión, diarrea, náuseas, ansiedad, confusión y depresión. Las muteínas de IL-2 proporcionadas en la presente pueden ser alteradas para incluir o fusionarse a moléculas que prolongan la vida media sérica de la muteína sin aumentar el riesgo de que dicha extensión de vida media aumentara la probabilidad o la intensidad de un efecto secundario o adverso en un paciente. La dosificación subcutánea de una muteína de vida media de suero prolongada puede permitir una cobertura prolongada del objetivo con una exposición máxima sistémica (C_{max}) más baja. La vida media prolongada del suero puede permitir un régimen de dosificación más bajo o menos frecuente de la muteína.

La vida media sérica de las muteínas de IL-2 proporcionadas en la presente puede ampliarse esencialmente mediante cualquier método conocido en la técnica. Tales métodos incluyen la alteración de la secuencia de la muteína

de IL-2 para incluir un péptido que se une al receptor Fey neonatal o se une a una proteína que tiene vida media en suero extendida, por ejemplo, IgG o albúmina de suero humano. En otras modalidades, la muteína de IL-2 se fusiona con un polipéptido que confiere vida media extendida a la molécula de fusión. Tales polipéptidos incluyen un Fc de IgG u otros polipéptidos que se unen al receptor Fey neonatal, albúmina de suero humano, o polipéptidos que se unen a una proteína que tiene vida media sérica extendida. En modalidades preferidas, la muteína de IL-2 se fusiona a una molécula Fc de IgG.

La muteína de IL-2 puede fusionarse con el extremo N-terminal o con el extremo C-terminal de la región Fc de IgG. Como se muestra en los Ejemplos, la fusión al extremo C-terminal de la región Fc de IgG mantiene la actividad de la muteína de IL-2 en mayor medida que cuando se fusiona con el extremo N-terminal de la Fc de IgG.

Una modalidad de la presente invención se refiere a un dímero que comprende dos polipéptidos de fusión Fc creados por fusión de una muteína de IL-2 a la región Fc de un anticuerpo. El dímero se puede fabricar, por ejemplo, insertando una fusión génica que codifica la proteína de fusión en un vector de expresión apropiado, expresando la fusión génica en células hospederas transformadas con el

vector de expresión recombinante y permitiendo que la proteína de fusión expresada se ensamble mucho como moléculas de anticuerpo, después de lo cual se forman enlaces entre cadenas entre las fracciones Fc para producir el dímero.

El término "polipéptido Fc" O "región Fc" tal como se usa en el presente documento incluye formas nativas y muteínas de polipéptidos derivados de la región Fc de un anticuerpo y puede formar parte de las proteínas de fusión de la muteína de IL-2 o de los anticuerpos anti-IL-2 de la invención. Se incluyen también formas truncadas de tales polipéptidos que contienen la región bisagra que promueve la dimerización. En ciertas modalidades, la región Fc comprende un dominio CH2 y CH3 del anticuerpo. Junto con la vida media sérica extendida, las proteínas de fusión que comprenden fracciones Fc (y oligómeros formados a partir de ellas) ofrecen la ventaja de una purificación fácil mediante cromatografía de afinidad sobre las columnas de Proteína A o Proteína G. Las regiones Fc preferidas se derivan de IgG humana, que incluye IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En este caso, los residuos específicos dentro del Fc se identifican por posición. Todas las posiciones de Fc se basan en el esquema de numeración de la UE.

Una de las funciones de la porción Fc de un anticuerpo es comunicarse con el sistema inmunitario cuando el

anticuerpo se une a su objetivo. Esto se considera "función efectora". La comunicación conduce a la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), a la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) y/o a la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). ADCC y ADCP están mediados a través de la unión de los receptores Fc a Fc en la superficie de las células del sistema inmune. CDC está mediada a través de la unión de la Fc con proteínas del sistema del complemento, por ejemplo, C1q.

Las subclases de IgG varían en su capacidad para mediar las funciones efectoras. Por ejemplo, IgGl es mucho superior a lgG2 y lgG4 en la mediación de ADCC y CDC. Por lo tanto, en modalidades en las que la función efectora es indeseable, se preferiría un Fc de IgG2. Sin embargo, se sabe que las moléculas que contienen Fg de lgG2 son más difíciles de fabricar y tienen propiedades biofísicas menos atractivas, tales como una vida media más corta, en comparación con las moléculas que contienen IgG1Fc.

La función efectora de un anticuerpo se puede aumentar o disminuir introduciendo una o más mutaciones en el Fc. Las modalidades de la invención incluyen proteínas de fusión de muteína de IL-2 Fc que tienen un Fc diseñado para aumentar la función efectora (E.U.A 7,317,091 y Strohl, Curr. Opin. Biotech., 20: 685-691, 2009; ambos incorporados aquí por

referencia en su totalidad). Las moléculas IgG1 Fc ejemplares que tienen una función efectora aumentada incluyen las que tienen las siguientes sustituciones:

S239D/I332E

S239D/A330S/I332E

S239D/A330L/I332E

S298A/D333A/K334A

P247I/A339D

P247I/A339Q

D280H/K290S

D280H/K290S/S298D

D280H/K290S/S298V

F243L/292P/Y300L

F243L/R292P/Y300L/P396L

F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L

G236A/S239D/I332E

K326A/E333A

K326W/E333S

K290E/S298G/T299A

K290N/S298G/T299A K290E/S298G/T299A/K326E

K290N/S298G/T299A/K326E

Otro método para aumentar la función efectora de las proteínas que contienen IgG Fc es mediante la reducción de la fucosilación del Fc. La eliminación de la fucosa del núcleo

de los oligosacáridos del tipo complejo biantenario unidos a la Fc aumentó considerablemente la función efectora del ADCC sin alterar la unión del antígeno o la función efectora del CDC. Se conocen varias formas para reducir o suprimir la fucosilación de moléculas que contienen Fc, por ejemplo, anticuerpos. Estas incluyen la expresión recombinante en ciertas líneas celulares de mamíferos que incluyen una línea celular knockout FUT8, la línea CHO de variante Lecl3, una línea celular YB2/0 de hibridoma de rata, una línea celular que comprende un pequeño ARN interferente específicamente contra el gen FUT8 y una línea celular coexpresando β-1,4-*N*-acetilglucosaminiltransferasa III y Golgi α-manosidasa II. Alternativamente, la molécula que contiene Fc puede expresarse en una célula no mamífera tal como una célula vegetal, levadura, o célula procariota, por ejemplo E. coli.

En ciertas modalidades, las proteínas de fusión de la muteína de IL-2 Fc o los anticuerpos anti-IL-2 de la invención comprenden un Fc diseñado para disminuir la función efectora. Las moléculas Fc ejemplares que tienen una función efectora disminuida incluyen las que tienen las siguientes sustituciones:

N297A o N297Q (IgG1)

L234A/L235A (IgG1)

V234A/G237A (IgG2)

L235A/G237A/E318A (IgG4)

S267E/L328F (IgGl)

L234F/L235E/P331S (IgGl)

C220S/C226S/C229S/P238S (IgGl)

C266S/C229S/E233P/L234V/L235A (IgGl)

Se sabe que la IgG1 humana tiene un sitio de glicosilación en N297 (sistema de numeración de la UE) y la glicosilación contribuye a la función efectora de los anticuerpos IgG1. Se proporciona una secuencia de IgG1 ejemplar en la SEQ ID NO: 3:

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175
```

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

Los grupos han mutado N297 en un esfuerzo para producir anticuerpos aglicosilados. Las mutaciones se centran en la sustitución de N297 por aminoácidos que se asemejan a asparagina en naturaleza fisicoquímica como la glutamina (N297Q) o con alanina (N297A) que imita las asparaginas sin grupos polares.

Tal como se utiliza en la presente, "anticuerpo aglicosilado" o "fc aglicosilado" se refiere al estado de glicosilación del residuo en la posición 297 del Fc. Un anticuerpo u otra molécula puede contener glicosilación en uno o más lugares, pero todavía puede considerarse un anticuerpo aglicosilado o proteína de fusión Fc aglosilada.

En el esfuerzo por hacer un IgGl Fc efector sin función, se descubrió que la mutación del aminoácido N297 de IgG1 humana a glicina, es decir, N297G, proporciona una eficiencia de purificación y propiedades biofísicas muy superiores a otras sustituciones de aminoácidos en ese residuo. Véase el Ejemplo 8. Así, en modalidades preferidas, la proteína de fusión Fc de muteína de IL-2 comprende un IgGl Fc humano que

tiene una sustitución N297G. El Fc que comprende la sustitución N297G es útil en cualquier contexto en el que una molécula comprende una Fc de IgG1 humana, y no se limita a su uso en el contexto de una fusión de Fc de muteína de IL-2. En ciertas modalidades, un anticuerpo comprende el Fc que tiene una sustitución N297G.

Un Fc que comprende una IgGl Fc humana que tiene la mutación N297G también puede comprender inserciones, deleciones y sustituciones adicionales. En ciertas modalidades, la IgG1Fc humana comprende la sustitución N297G y es al menos 90% idéntica, al menos 91% idéntica, al menos 92% idéntica, al menos 93% idéntica, al menos 94% idéntica, al menos 95% idéntica, al menos un 96% idéntico, al menos un 97% idéntico, al menos un 98% idéntico, o al menos un 99% idéntico a la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 3. En una modalidad particularmente preferida, el residuo de lisina C-terminal se sustituye o suprime. La secuencia de aminoácidos de IgG1 humana que comprende la sustitución y deleción de N297G de la lisina C-terminal se expone en la SEQ ID NO: 4.

Se demostró que las moléculas que contenían IgG1Fc glicosilada eran menos estables que las moléculas que contenían IgG1Fc glicosilada. La región Fc puede diseñarse adicionalmente para aumentar la estabilidad de la molécula

aglicosilada. En algunas modalidades, uno o más aminoácidos están sustituidos con cisteína para formar enlaces disulfuro en el estado dimérico. Los residuos V259, A287, R292, V302, L306, V323 o 1332 de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 3 pueden estar sustituidos con cisteína. En modalidades preferidas, los pares específicos de residuos son sustitución de tal manera que forman preferiblemente un enlace disulfuro entre sí, limitando o previniendo así la codificación de enlaces disulfuro. Los pares preferidos incluyen, pero no se limitan a, A287C y L306C, V259C y L306C, R292C y V302C, y V323C e I332C.

Se proporcionan aquí moléculas que contienen Fc en las que uno o más de los residuos V259, A287, R292, V302, L306, V323 o 1332 están sustituidos con cisteína, ejemplos de los cuales incluyen los que comprenden sustituciones A287C y L306C, V259C y L306C, R292C y V302C, o V323C e I332C.

Las mutaciones adicionales que pueden hacerse a la IgGl Fc incluyen aquellas que facilitan la formación de heterodímeros entre los polipéptidos que contienen Fc. En algunas modalidades, la región Fc es ingeniería para crear “perillas” y “orificios” que facilitan la formación de heterodímeros de dos cadenas polipeptídicas que contienen Fc diferentes cuando se coexpresan en una célula. E.U.A. 7,695,963. En otras modalidades, la región Fc se altera para

utilizar la dirección electrostática para estimular la formación de heterodímeros mientras se desalienta la formación de homodímeros de dos polipéptidos que contienen Fc diferentes cuando se coexpresa en una célula. WO 09/089,004, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los Fc heterodiméricos preferidos incluyen aquellos en los que una cadena del Fc comprende sustituciones D399K y E356K y la otra cadena del Fc comprende sustituciones K409D y K392D. En otras modalidades, una cadena del Fc comprende sustituciones D399K, E356K y E357K y la otra cadena del Fc comprende sustituciones K409D, K392D y K370D.

En ciertas modalidades, puede ser ventajoso que la proteína de fusión de Fc de la muteína de IL-2 sea monomérica, es decir, contenga solo una única molécula de muteína de IL-2. De forma similar, puede ser deseable un anticuerpo bi, tri o tetra-específico que pueda unirse específicamente a uno o más objetivos adicionales. En tales modalidades, la región Fc de la proteína o anticuerpo de fusión puede contener una o más mutaciones que facilitan la formación de heterodímeros. La proteína o anticuerpo de fusión se coexpresa con una región Fc que tiene mutaciones recíprocas con las del polipéptido de fusión Fc de muteína de IL-2 pero que carece de un dominio variable de cadena pesada de muteína de IL-2 o de cadena pesada de anti-IL-2. Cuando se

forma el heterodímero de los dos polipéptidos que contienen Fc, la proteína resultante comprende sólo una única muteína de IL-2 o dominio de unión a anti-IL-2.

Otro método para crear una proteína de fusión monomérica de la muteína Fc de la IL-2 es la fusión de la muteína de IL-2 con una Fc monomérica, es decir, una región Fc que no se dimeriza. Las Fcs monómeras estables comprenden mutaciones que desalientan la dimerización y que estabilizan la molécula en la forma monomérica. Las Fcs monómeras preferidas se describen en el documento WO 2011/063348, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En ciertas modalidades, las proteínas de fusión de muteína Fc de IL-2 comprenden un Fc que comprende aminoácidos cargados negativamente en las posiciones 392 y 409 junto con una sustitución de treonina en Y349, L351, L368, V397, L398, F405 o Y407.

En ciertas modalidades, la proteína de fusión de Fc de la muteína de IL-2 comprende un enlazador entre el Fc y la muteína de IL-2. Muchos polipéptidos enlazadores diferentes son conocidos en la técnica y pueden usarse en el contexto de una proteína de fusión de Fc-muteína de IL-2. En las modalidades preferidas, la proteína de fusión de la muteína Fc de IL-2 comprende una o más copias de un péptido que consiste en GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT (SEQ ID NO: 6) o YGNGT (SEQ ID NO: 7) entre la Fc y la muteína de IL-2. En

algunas modalidades, la región polipeptídica entre la región Fc y la región de muteína de IL-2 comprende una copia única de GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT (SEQ ID NO: 6) o YGNGT (SEQ ID NO: 7). Como se muestra aquí, los ligantes GGNGT (SEQ ID NO: 6) o YGNGT (SEQ ID NO: 7) se glicosilan cuando se expresan en las células apropiadas y dicha glicosilación puede ayudar a estabilizar la proteína en solución y/o cuando se administra in vivo. Por lo tanto, en ciertas modalidades, una proteína de fusión de muteína de IL-2 comprende un enlazador glicosilado entre la región Fc y la región de muteína de IL-2.

Se contempla que el enlazador glicosilado puede ser útil cuando se coloca en el contexto de un polipéptido. Se proporcionan aquí polipéptidos que comprenden GGNGT (SEQ ID NO: 6) o YGNGT (SEQ ID NO: 7) insertados en la secuencia de aminoácidos del polipéptido o que reemplazan uno o más aminoácidos dentro de la secuencia de aminoácidos del polipéptido. En modalidades preferidas, GGNGT (SEQ ID NO: 6) o YGNGT (SEQ ID NO: 7) se inserta en un bucle de la estructura terciaria de los polipéptidos. En otras modalidades, se sustituyen uno o más aminoácidos de un bucle por GGNGT (SEQ ID NO: 6) o YGNGT (SEQ ID NO: 7).

La porción C-terminal de la porción de Fc y/o amino terminal de la muteína de IL-2 puede contener una o más

mutaciones que alteran el perfil de glicosilación de la proteína de fusión Fc de muteína de IL-2 cuando se expresa en células de mamífero. En ciertas modalidades, la muteína de IL-2 comprende además una sustitución T3, por ejemplo, T3N o T3A. La muteína de IL-2 puede comprender además una sustitución S5, tal como S5T.

Las modificaciones covalentes de la muteína de IL-2 y las proteínas de fusión de la muteína de IL-2 Fc y los anticuerpos anti-IL-2 están incluidas dentro del alcance de esta invención y generalmente, pero no siempre, se realizan después de la traducción. Por ejemplo, se introducen varios tipos de modificaciones covalentes en la molécula haciendo reaccionar algunos de sus residuos de aminoácidos con un agente derivatizante orgánico que es capaz de reaccionar con cadenas laterales seleccionadas o con los residuos N o C-terminales.

Las fracciones de cisteinilo más comúnmente se hacen reaccionar con α-haloacetatos (y aminas correspondientes), tales como ácido cloroacético o cloroacetamida, para dar derivados de carboximetilo o carboxiamidometilo. Los residuos cisteinilo también se derivan por reacción con bromotrifluoroacetona, ácido α-bromo-(5-imidozoil) propiónico, fosfato de cloroacetilo, N-alquilmaleimidas, disulfuro de 3-nitro-2-piridilo, disulfuro de 2-piridilo de

metilo, p-cloromercuribenzoato, 2-cloromercuri-4-nitrofenol, o cloro-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol.

Los residuos de histidilo se derivan por reacción con pirocarbonato de dietilo a pH 5.5-7.0 porque este agente es relativamente específico para la cadena lateral de histidilo. El bromuro de para-bromofenacilo también es útil; la reacción se realiza preferiblemente en cacodilato de sodio 0.1 M a pH 6.0.

Los residuos lisinilo y amino terminal se hacen reaccionar con anhídridos succínicos u otros anhídridos de ácido carboxílico. La derivación con estos agentes tiene el efecto de invertir la carga de los residuos de lisinilo. Otros reactivos adecuados para derivar residuos que contienen alfa-amino incluyen imidoésteres tales como picolinimidato de metilo; fosfato de piridoxal; piridoxal; cloroborohidruro; ácido trinitrobencensulfónico; O-metilisourea; 2,4-pentanodiona; y reacción catalizada por transaminasa con glioxilato.

Los residuos de arginilo se modifican por reacción con uno o varios reactivos convencionales, entre ellos fenilglioxal, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona y ninhidrina. La derivación de los residuos de arginina requiere que la reacción se realice en condiciones alcalinas debido al alto pKa del grupo funcional guanidina. Además,

estos reactivos pueden reaccionar con los grupos de lisina, así como con el grupo épsilon-amino de arginina.

La modificación específica de los residuos de tirosilo puede realizarse, con particular interés en la introducción de marcadores espectrales en residuos de tirosilo por reacción con compuestos de diazonio aromáticos o tetranitrometano. Más comúnmente, el N-acetilimidizol y el tetranitrometano se usan para formar especies de O-acetil tirosilo y derivados 3-nitro, respectivamente. Los residuos de tirosilo se yodan utilizando ^{125}I o ^{131}I para preparar proteínas marcadas para su uso en radioinmunoensayo, siendo adecuado el método de cloramina T descrito anteriormente.

Los grupos laterales de carboxilo (aspartilo o glutamilo) se modifican selectivamente por reacción con carbodiimidas (R'-N=C=R'), donde R y R' son opcionalmente grupos alquilo diferentes, tales como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinil-4-etil)carbodiimida o 1-etil-3-(4-azonia-4,4-dimetilpentil)carbodiimida. Además, las fracciones aspartilo y glutamilo se convierten en residuos asparaginilo y glutaminilo por reacción con iones amonio.

La derivación con agentes bifuncionales es útil para reticular proteína de unión a antígeno a una matriz o superficie de soporte insoluble en agua para uso en una variedad de métodos. Los agentes de reticulación comúnmente

utilizados incluyen, por ejemplo, 1,1-bis(diazoacetil)-2-feniletano, gutaraldehído, ésteres de N-hidroxisuccinimida, por ejemplo, ésteres con ácido 4-azidosalicílico, imidoésteres homobifuncionales, que incluyen ésteres de disuccinimidilo tales como 3,3'—dihiobis(succinimidilpropionato), y maleimidas bifuncionales tales como bis-N-maleimido-1,8-octano. Los agentes de derivación tales como el metil-3-[(p-azidofenil)ditio]propioimidato producen intermedios fotoactivables que son capaces de formar reticulados en presencia de luz. Alternativamente, matrices reactivas insolubles en agua tales como carbohidratos activados con bromuro de cianógeno y los sustratos reactivos descritos en la Patente de E.U.A Nos. 3,969,287; 3,691,016; 4,195,128; 4,247,642; 4,229,537; y 4,330,440 para la inmovilización de proteínas.

Los residuos de glutamina y asparaginilo se desamidan con frecuencia a las fracciones correspondientes de glutamilo y aspartilo, respectivamente. Alternativamente, estos residuos se desamidan en condiciones ligeramente ácidas. Cualquiera de las formas de estos residuos cae dentro del alcance de esta invención.

Otras modificaciones incluyen hidroxilación de prolina y lisina, fosforilación de grupos hidroxilo de residuos serilo

o treonilo, metilación de los grupos α-amino de las cadenas laterales de lisina, arginina e histidina (T.E. Creighton, Proteínas: Estructura y Propiedades Moleculares, W.H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, págs. 79-86), acetilación de la amina N-terminal y amidación de cualquier grupo carboxilo C-terminal.

Otro tipo de modificación covalente de la muteína IL-2, la muteína IL-2 Fc-fusión o el anticuerpo anti-IL-2 incluido dentro del alcance de esta invención comprende alterar el patrón de glicosilación de la proteína. Como se conoce en la técnica, los patrones de glicosilación pueden depender tanto de la secuencia de la proteína (por ejemplo, la presencia o ausencia de residuos de aminoácidos particulares de glicosilación, discutidos más adelante), o la célula o el organismo huésped en el que se produce la proteína. Los sistemas de expresión particulares se discuten a continuación.

La glicosilación de polipéptidos está típicamente unida a N o unida a O. N-enlazado se refiere a la unión del resto de carbohidrato a la cadena lateral de un residuo de asparagina. Las secuencias tri-péptido asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto carbohidrato a la cadena lateral

de asparagina. De este modo, la presencia de cualquiera de estas secuencias tri-péptido en un polipéptido crea un potencial sitio de glicosilación. La glicosilación ligada a O se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa, a un hidroxiaminoácido, más comúnmente serina o treonina, aunque también se puede usar 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina.

La adición de sitios de glicosilación a la muteína IL-2, a la muteína IL-2 Fc-fusión o al anticuerpo anti-IL-2 puede llevarse a cabo convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos tal que contenga uno o más de los tri (para sitios de glicosilación unidos a N). La alteración puede realizarse también mediante la adición o sustitución de uno o más residuos de serina o treonina a la secuencia de partida (para sitios de glicosilación unidos a O). Para facilitar, la secuencia de aminoácidos de la muteína de IL-2, de la muteína IL-2 Fc o de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo anti-IL-2 se altera preferiblemente a través de cambios a nivel de ADN, particularmente mutando el ADN que codifica el polipéptido objetivo en bases preseleccionadas de manera que se generan codones que se traducirán en los aminoácidos deseados.

Otro medio para aumentar el número de fracciones de carbohidratos en la muteína de IL-2, la muteína de IL-2 Fc o

el anticuerpo anti-IL-2 es por acoplamiento químico o enzimático de glucósidos a la proteína. Estos procedimientos son ventajosos porque no requieren la producción de la proteína en una célula hospedera que tiene capacidades de glicosilación para la glicosilación unida a N y O. Dependiendo del modo de acoplamiento usado, el azúcar o azúcares pueden estar unidos a (a) arginina e histidina, (b) grupos carboxilo libres, (c) grupos sulfhidrilo libres tales como los de cisteína, (d) grupos hidroxilo libres tales como los de serina, treonina o hidroxiprolina, (e) fracciones aromáticos tales como los de fenilalanina, tirosina o triptófano, o (f) el grupo amida de glutamina. Estos métodos se describen en el documento WO 87/05330 publicado el 11 de septiembre de 1987, y en Aplin y Wriston, 1981, CRC Crit. Rdo. Biochem., Pp. 259-306.

La eliminación de las fracciones de carbohidratos presentes en la muteína de IL-2 de partida, en la muteína de IL-2 Fc o en el anticuerpo anti-IL-2 se puede llevar a cabo químicamente o enzimáticamente. La desglicosilación química requiere la exposición de la proteína al compuesto ácido trifluorometanosulfónico, o un compuesto equivalente. Este tratamiento da lugar a la escisión de la mayoría o todos los azúcares excepto el azúcar de enlace (N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina), dejando el polipéptido intacto. La

desglicosilación química se describe por Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259: 52 y por Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118: 131. La escisión enzimática de fracciones de hidratos de carbono en polipéptidos puede conseguirse mediante el uso de una variedad de endo- y exo-glicosidasas como se describe por Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138: 350. La glicosilación en sitios potenciales de glicosilación puede evitarse mediante el uso del compuesto tunicamicina como se describe por Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257: 3105. La tunicamicina bloquea la formación de enlaces de proteína N-glicósido.

Otro tipo de modificación covalente de la muteína de IL-2, de la muteína de IL-2 Fc o del anticuerpo anti-IL-2 comprende la unión de la proteína a diversos polímeros no proteínicos, incluyendo, pero sin limitarse a, diversos polioles tales como polietilenglicol, polipropilenglicol o polioxialquilenos, de la manera expuesta en la patente de E.U.A Números 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 o 4,179,337. Además, las sustituciones de aminoácidos pueden realizarse en diversas posiciones dentro de la muteína de IL-2, la muteína de IL-2 Fc o el anticuerpo anti-IL-2 para facilitar la adición de polímeros tales como PEG. Así, las modalidades de la invención incluyen muteína de IL-2 PEGilada, muteína de IL-2 Fc-fusión, o anticuerpo anti-

IL-2. Tales proteínas PEGiladas pueden tener una vida media aumentada y/o una inmunogenicidad reducida sobre sus formas no PEGiladas.

Polinucleótidos que codifican Muteínas IL-2 y Proteínas de Fusión Fc de Muteína IL-2

Se incluyen dentro de la invención ácidos nucleicos que codifican muteínas de IL-2, fusiones de IL-2 muteína Fc, o anticuerpos anti-IL-2. Aspectos de la invención incluyen variantes de polinucleótidos (por ejemplo, debido a la degeneración) que codifican las secuencias de aminoácidos descritas en la presente.

Las secuencias de nucleótidos correspondientes a las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento, que se utilizarán como sondas o cebadores para el aislamiento de ácidos nucleicos o como secuencias de consulta para búsquedas en bases de datos, se pueden obtener mediante "retrotraducción" de las secuencias de aminoácidos. El procedimiento bien conocido de reacción en cadena de polimerasa (PCR) puede emplearse para aislar y amplificar una secuencia de ADN que codifica muteínas de IL-2 y proteína de fusión de Fc-muteína de IL-2. Los oligonucleótidos que definen los extremos deseados de la combinación de fragmentos de ADN se emplean como cebadores 5' y 3'. Los oligonucleótidos pueden contener adicionalmente sitios de

reconocimiento para endonucleasas de restricción, para facilitar la inserción de la combinación amplificada de fragmentos de ADN en un vector de expresión. Las técnicas de PCR se describen en Saiki et al., Science 239: 487 (1988); Metodología de ADN Recombinante, Wu et al., Eds., Academic Press, Inc., San Diego (1989), págs. 189-196; y protocolos de PCR: una guía de métodos y aplicaciones, Innis et. al., eds., Academic Press, Inc. (1990).

Las moléculas de ácido nucleico de la invención incluyen ADN y ARN tanto en forma monocatenaria como bicatenaria, así como las correspondientes secuencias complementarias. Un "ácido nucleico aislado" es un ácido nucleico que ha sido separado de secuencias genéticas adyacentes presentes en el genoma del organismo del que se aisló el ácido nucleico, en el caso de ácidos nucleicos aislados de fuentes naturales. En el caso de ácidos nucleicos sintetizados enzimáticamente a partir de una plantilla o químicamente, tales como productos de PCR, moléculas de ADNc u oligonucleótidos, por ejemplo, se entiende que los ácidos nucleicos resultantes de tales procesos son ácidos nucleicos aislados. Una molécula de ácido nucleico aislada se refiere a una molécula de ácido nucleico en forma de un fragmento separado o como un componente de una construcción de ácido nucleico más grande. En una modalidad preferida, los ácidos nucleicos están sustancialmente exentos

de material endógeno contaminante. Preferiblemente, la molécula de ácido nucleico se ha derivado de ADN o ARN aislado al menos una vez en forma sustancialmente pura y en una cantidad o concentración que permite la identificación, manipulación y recuperación de sus secuencias de nucleótidos componentes por métodos bioquímicos estándar (tales como los descritos en Sambrook et al. al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2a ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989)). Tales secuencias se proporcionan preferiblemente y/o se construyen en forma de un marco de lectura abierto sin interrupción por secuencias internas no traducidas, o intrones, que están típicamente presentes en genes eucariotas. Las secuencias de ADN no traducido pueden estar presentes 5 'o 3' desde un marco de lectura abierto, donde las mismas no interfieren con la manipulación o expresión de la región codificante.

Las muteínas de IL-2 de acuerdo con la invención se preparan ordinariamente mediante mutagénesis específica de sitio de nucleótidos en el ADN que codifica la muteína de IL-2 o la proteína de fusión de Fc-muteína de IL-2, usando mutagénesis de casete o PC u otras técnicas bien conocidas en la técnica, para producir ADN que codifica la variante y, posteriormente, expresar el ADN recombinante en cultivo celular como se describe aquí. Sin embargo, las muteínas de

IL-2 y la fusión-Fc de muteína de IL-2 pueden prepararse mediante síntesis in vitro utilizando técnicas establecidas. Las variantes exhiben típicamente la misma actividad biológica cualitativa que el análogo natural, por ejemplo, la expansión de Treg, aunque también se pueden seleccionar variantes que tienen características modificadas como se describirá más detalladamente a continuación.

Como se apreciará por los expertos en la técnica, debido a la degeneración del código genético, cada muteína de IL-2, muteína de IL-2 Fc-fusión y anticuerpo anti-IL-2 de la presente invención está codificada por una proteína extremadamente grande número de ácidos nucleicos, cada uno de los cuales están dentro del alcance de la invención y puede hacerse utilizando técnicas estándar. Por lo tanto, habiendo identificado una secuencia de aminoácidos particular, los expertos en la técnica podrían hacer cualquier número de ácidos nucleicos diferentes, simplemente modificando la secuencia de uno o más codones de una manera que no cambie la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada.

La presente invención también proporciona sistemas y construcciones de expresión en forma de plásmidos, vectores de expresión, casetes de transcripción o expresión que comprenden al menos un polinucleótido como el anterior. Además, la invención proporciona células hospederas que

comprenden tales sistemas o construcciones de expresión.

Típicamente, los vectores de expresión usados en cualquiera de las células hospederas contendrán secuencias para el mantenimiento de plásmido y para la clonación y expresión de secuencias de nucleótidos exógenas. Tales secuencias, denominadas colectivamente como "secuencias flanqueantes" en ciertas modalidades, incluirán típicamente una o más de las siguientes secuencias de nucleótidos: un promotor, una o más secuencias intensificadoras, un origen de replicación, una secuencia de terminación transcripcional, una secuencia de intrones completa que contiene un sitio de unión de donador y aceptor, una secuencia que codifica una secuencia líder para la secreción de un polipéptido, un sitio de unión de ribosoma, una secuencia de poliadenilación, una región de polienlazador para insertar el ácido nucleico que codifica el polipéptido a expresar y un elemento marcador seleccionable. Cada una de estas secuencias se discute a continuación.

Opcionalmente, el vector puede contener una secuencia codificadora de "etiqueta", es decir, una molécula de oligonucleótido situada en el extremo 5' o 3' de la muteína de IL-2, la fusión de la muteína Fc de IL-2 o el anticuerpo anti-IL-2 secuencia de codificación; la secuencia oligonucleotídica codifica poliHis (tal como hexaHis (SEQ ID

NO: 21)), u otra “etiqueta” tal como FLAG, HA (virus de la gripe hemaglutinina) o myc, para los que existen anticuerpos comercialmente disponibles. Esta etiqueta se fusiona típicamente al polipéptido tras la expresión del polipéptido, y puede servir como un medio para la purificación por afinidad o la detección de la misma desde la célula hospedera. La purificación de afinidad se puede conseguir, por ejemplo, mediante cromatografía en columna usando anticuerpos contra el marcador como una matriz de afinidad. Opcionalmente, la etiqueta se puede eliminar posteriormente por diversos medios tales como el uso de ciertas peptidasas para la escisión.

Las secuencias flanqueantes pueden ser homólogas (es decir, de la misma especie y/o cepa que la célula hospedera), heterólogas (es decir, de una especie distinta de la especie o cepa de la célula hospedera), híbrido (es decir, una combinación de secuencias flanqueantes de más que una fuente), sintética o nativa. Como tal, la fuente de una secuencia flanqueante puede ser cualquier organismo procariota o eucariota, cualquier organismo vertebrado o invertebrado, o cualquier planta, siempre que la secuencia flanqueante sea funcional y pueda ser activada por la maquinaria de la célula hospedera.

Las secuencias flanqueantes útiles en los vectores de

esta invención pueden obtenerse por cualquiera de varios métodos bien conocidos en la técnica. Típicamente, las secuencias flanqueantes útiles en la presente invención habrán sido identificadas previamente por cartografía y/o por digestión con endonucleasas de restricción y, por tanto, pueden aislarse de la fuente de tejido apropiada usando las endonucleasas de restricción apropiadas. En algunos casos, puede conocerse la secuencia completa de nucleótidos de una secuencia flanqueante. En este caso, la secuencia flanqueante se puede sintetizar usando los métodos descritos aquí para la síntesis o clonación de ácidos nucleicos.

Si se conoce la totalidad o sólo una porción de la secuencia flanqueante, se puede obtener usando la reacción en cadena de polimerasa (PC) y/o tamizando una genoteca genómica con una sonda adecuada tal como un oligonucleótido y/o fragmento de secuencia flanqueante del mismo u otra especie. Cuando la secuencia flanqueante no se conoce, puede aislarse un fragmento de ADN que contiene una secuencia flanqueante a partir de una pieza de ADN más grande que puede contener, por ejemplo, una secuencia codificante o incluso otro gen o genes. El aislamiento puede realizarse mediante digestión con endonucleasas de restricción para producir el fragmento de ADN apropiado seguido de aislamiento usando purificación en gel de agarosa, cromatografía en columna de Qiagen

(Chatsworth, CA) u otros métodos conocidos por el experto en la técnica. La selección de enzimas adecuadas para lograr este propósito será fácilmente evidente para un experto en la técnica.

Un origen de replicación es típicamente una parte de aquellos vectores de expresión procariotas adquiridos comercialmente, y el origen ayuda a la amplificación del vector en una célula hospedera. Si el vector de elección no contiene un sitio de origen de replicación, uno puede ser sintetizado químicamente basado en una secuencia conocida y ligado en el vector. Por ejemplo, el origen de replicación del plásmido pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA) es adecuado para la mayoría de las bacterias gram-negativas y varios orígenes virales (por ejemplo, SV40, polioma, adenovirus, virus vesicular stomatitus (VSV) o papilomavirus tales como HPV o BPV) son útiles para clonar vectores en células de mamífero. Generalmente, el origen del componente de replicación no es necesario para vectores de expresión de mamíferos (por ejemplo, el origen de SV40 se usa a menudo sólo porque contiene también el promotor temprano del virus).

Una secuencia de terminación de la transcripción se encuentra típicamente 3' hasta el final de una región codificante de polipéptido y sirve para terminar la transcripción. Normalmente, una secuencia de terminación de

la transcripción en células procariotas es un fragmento rico en G-C seguido por una secuencia poli-T. Aunque la secuencia se clona fácilmente desde una genoteca o incluso se adquiere comercialmente como parte de un vector, también puede sintetizarse fácilmente utilizando métodos para la síntesis de ácidos nucleicos tales como los descritos en la presente.

Un gen marcador seleccionable codifica una proteína necesaria para la supervivencia y el crecimiento de una célula hospedera cultivada en un medio de cultivo selectivo. Los genes marcadores de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, tetraciclina o kanamicina para células hospederas procariotas; (b) complementar deficiencias auxotróficas de la célula; o (c) suministrar nutrientes críticos no disponibles de medios complejos o definidos. Los marcadores selectivos específicos son el gen de resistencia a la kanamicina, el gen de resistencia a la ampicilina y el gen de resistencia a la tetraciclina. Ventajosamente, también se puede usar un gen de resistencia a la neomicina para la selección tanto en células hospederas procariotas como eucariotas.

Se pueden usar otros genes seleccionables para amplificar el gen que se expresará. La amplificación es el proceso en el que los genes que se requieren para la

producción de una proteína crítica para el crecimiento o la supervivencia celular se reiteran en tándem dentro de los cromosomas de sucesivas generaciones de células recombinantes. Ejemplos de marcadores seleccionables adecuados para células de mamífero incluyen dihidrofolato reductasa (DHFR) y genes de timidina quinasa sin promotor. Los transformantes de células de mamífero se colocan bajo una presión de selección en la que sólo los transformantes están adaptados de manera única para sobrevivir en virtud del gen seleccionable presente en el vector. La presión de selección se impone cultivando las células transformadas en condiciones en las que la concentración del agente de selección en el medio se incrementa sucesivamente, conduciendo de este modo a la amplificación tanto del gen seleccionable como, en consecuencia, de un gen que codifica un polipéptido deseado, tal como una muteína de IL-2, una fusión de muteína Fc de L-2, o la cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo anti-IL-2. Como resultado, se sintetizan cantidades incrementadas del polipéptido a partir del ADN amplificado.

Un sitio de unión al ribosoma es usualmente necesario para la iniciación de la traducción de mRNA y se caracteriza por una secuencia de Shine-Dalgarno (procariotas) o una secuencia de Kozak (eucariotas). El elemento se encuentra típicamente 3' con respecto al promotor y 5' con la secuencia

codificadora del polipéptido a expresar. En ciertas modalidades, una o más regiones de codificación pueden estar operativamente enlazadas a un sitio interno de unión a ribosomas (IRES), permitiendo la traducción de dos marcos de lectura abiertos a partir de un único transcrito de ARN.

En algunos casos, tal como donde se desea la glicosilación en un sistema de expresión de células hospederas eucariotas, se pueden manipular las diversas pre- o pro- secuencias para mejorar la glicosilación o el rendimiento. Por ejemplo, se puede alterar el sitio de escisión de la peptidasa de un péptido señal particular, o añadir prosecuencias, que también pueden afectar a la glicosilación. El producto proteico final puede tener, en la posición-1 (con relación al primer aminoácido de la proteína madura) uno o más aminoácidos adicionales incidentales a la expresión, que pueden no haber sido totalmente eliminados. Por ejemplo, el producto proteico final puede tener uno o dos residuos de aminoácidos encontrados en el sitio de escisión de la peptidasa, unido al extremo amino. Alternativamente, el uso de algunos sitios de escisión enzimática puede dar lugar a una forma ligeramente truncada del polipéptido deseado, si la enzima corta en dicha zona dentro del polipéptido maduro.

Los vectores de expresión y clonación de la invención contendrán típicamente un promotor que es reconocido por el

organismo huésped y unido operativamente a la molécula que codifica la muteína de IL-2, la fusión de la muteína Fc de IL-2 o la cadena pesada y/o ligera de un anti-IL-2. Los promotores son secuencias no transcritas situadas aguas arriba (es decir, 5') al codón de inicio de un gen estructural (generalmente dentro de aproximadamente 100 a 1000 pb) que controlan la transcripción del gen estructural. Los promotores se agrupan convencionalmente en una de dos clases: promotores inducibles y promotores constitutivos. Los promotores inducibles inician niveles aumentados de transcripción a partir de ADN bajo su control en respuesta a algún cambio en las condiciones de cultivo, tales como la presencia o ausencia de un nutriente o un cambio de temperatura. Los promotores constitutivos, por otra parte, transcriben uniformemente el gen al que están unidos operativamente, es decir, con poco o ningún control sobre la expresión génica. Un gran número de promotores, reconocidos por una diversidad de células hospederas potenciales, son bien conocidos.

Los promotores adecuados para uso con huéspedes de levadura son también bien conocidos en la técnica. Los potenciadores de la levadura se utilizan ventajosamente con promotores de levadura. Los promotores adecuados para su uso con células hospederas de mamífero son bien conocidos e

incluyen, pero no se limitan a, los obtenidos a partir de los genomas de virus tales como virus de polioma, virus de la viruela aviar, adenovirus (tal como adenovirus 2), virus del papiloma bovino, virus del sarcoma aviar, citomegalovirus, retrovirus, virus de la hepatitis B y lo más preferiblemente Virus Simio 40 (SV40). Otros promotores de mamífero adecuados incluyen promotores de mamíferos heterólogos, por ejemplo, promotores de choque térmico y el promotor de actina.

Otros promotores que pueden ser de interés incluyen, pero no se limitan a: promotor temprano de SV40 (Benoist y Chambon, 1981, Nature 290: 304-310); Promotor de CMV (Thornsen et al., 1984, Proc. Natl. Acad. U.S.A. 81: 659-663); el promotor contenido en la repetición terminal larga 3' del virus del sarcoma de Rous (Yamamoto et al., 1980, Cell 22:787-797); promotor de timidina quinasa de herpes (Wagner et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78: 1444-1445); promotor y secuencias reguladoras del gen de metalotionina Prinster et al., 1982, Nature 296: 39-42); y promotores procariotas tales como el promotor de beta-lactamasa (Villa-Kamaroff et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75: 3727-3731); o el promotor tac (DeBoer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 21-25). También son de interés las siguientes regiones de control de transcripción animal, que exhiben especificidad tisular y se han utilizado en

animales transgénicos: la región de control del gen de la elastasa I que es activa en células acinares pancreáticas (Swift et al., 1984, Cell 38: 639-646 Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp. Cantidad. Biol. 50: 399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7: 425-515); la región de control del gen de la insulina que es activa en las células beta pancreáticas (Hanahan, 1985, Nature 315: 115-122); la región de control del gen de la inmunoglobulina que es activa en células linfoides (Grosschedl et al., 1984, Cell 38: 647-658, Adames et al., 1985, Nature 318: 533-538, Alexander et al. Celda. Biol. 7: 1436-1444); la región de control del virus del tumor mamario de ratón que es activa en células testiculares, mamarias, linfoides y de mastocitos (Leder et al, 1986, Cell 45: 485-495); la región de control del gen de la albúmina que es activa en el hígado (Pinkert et al., 1987, Genes and Devel 1: 268-276); la región de control del gen de la alfa-feto-proteína que es activa en el hígado (Krumlauf et al., 1985, Mol. Celda. Biol. 5: 1639-1648; Hammer et al., 1987, Science 253: 53-58); la región de control del gen de la alfa 1-antitripsina que es activa en el hıgado (Kelsey et al., 1987, Genes and Devel 1: 161-171); la región de control del gen de la beta-globina que es activa en células mieloides (Mogram et al., 1985, Nature 315: 338-340; Kollias et al, 1986, Cell 46: 89-94); la región de control del gen de la

proteína básica de la mielina que es activa en células oligodendrocitarias en el cerebro (Readhead et al., 1987, Cell 48: 703-712); la región de control del gen de la cadena ligera de la miosina 2 que es activa en el músculo esquelético (Sani, 1985, Nature 314: 283-286); y la región de control del gen de la hormona liberadora gonadotrópica que es activa en el hipotálamo (Mason et al., 1986, Science 234: 1372-1378).

Una secuencia potenciadora puede insertarse en el vector para aumentar la transcripción por eucariotas superiores. Los potenciadores son elementos que actúan en cis de ADN, normalmente de aproximadamente 10 a 300 pb de longitud, que actúan sobre el promotor para aumentar la transcripción. Los potenciadores son relativamente independientes de orientación y posición, habiéndose encontrado en posiciones tanto 5' como 3' con respecto a la unidad de transcripción. Se conocen varias secuencias potenciadoras disponibles a partir de genes de mamíferos (por ejemplo, globina, elastasa, albúmina, alfa-feto-proteína e insulina). Normalmente, sin embargo, se usa un potenciador de un virus. El potenciador de SV40, el potenciador del promotor temprano de citomegalovirus, el potenciador de polioma y los potenciadores de adenovirus conocidos en la técnica son elementos mejoradores ejemplares para la activación de promotores eucariotas. Mientras que un

potenciador puede estar situado en el vector ya sea 5' o 3' con respecto a una secuencia codificante, se encuentra típicamente en un sitio 5' del promotor. Se puede incorporar una secuencia que codifica una secuencia señal nativa o heteróloga apropiada (secuencia líder o péptido señal) en un vector de expresión, para promover la secreción extracelular de la muteína de IL-2, la fusión de la muteína Fc de IL-2 o la fusión pesada y/o ligera cadena de un anticuerpo anti-IL-2. La elección del péptido señal o líder depende del tipo de células hospederas en las que se va a producir la proteína, y una secuencia señal heteróloga puede sustituir a la secuencia señal nativa. Ejemplos de péptidos señal que son funcionales en células hospederas de mamíferos incluyen los siguientes: la secuencia señal para la interleucina-7 (IL-7) descrita en la Patente de Estados Unidos No. 4,965,195; la secuencia señal para el receptor de interleucina-2 descrita en Cosman et al., 1984, Nature 312: 768; el péptido señal de receptor de interleucina-4 descrito en la Patente EP No. 0367 566; el péptido señal del receptor de interleucina-1 de tipo I descrito en la Patente de E.U.A No. 4,968,607; el péptido señal de receptor de interleucina-1 de tipo II descrito en la Patente EP No. 0460846. En una modalidad, las fusiones Fc de la muteína de IL-2 de la invención comprenden una secuencia líder tal como se ilustra en las FIGURAS 24A-24P.

El vector puede contener uno o más elementos que facilitan la expresión cuando el vector está integrado en el genoma de la célula hospedera. Los ejemplos incluyen un elemento EASE (Aldrich et al., 2003 Biotechnol Prog. 19: 1433-38) y una región de unión a la matriz (MAR). MARs median la organización estructural de la cromatina y puede aislar el vector integrado de "posición" efecto. Por lo tanto, MARs son particularmente útiles cuando el vector se utiliza para crear transfectantes estables. Se conocen en la técnica una serie de ácidos nucleicos que contienen MAR que son naturales y sintéticos, por ejemplo, Pat. Nos. 6,239,328; 7,326,567; 6,177,612; 6,388,066; 6,245,974; 7,259,010; 6,037,525; 7,422,874; 7,129,062.

Los vectores de expresión de la invención pueden construirse a partir de un vector de partida tal como un vector comercialmente disponible. Tales vectores pueden contener o no todas las secuencias flanqueantes deseadas. Cuando una o más de las secuencias flanqueantes descritas en el presente documento ya no están presentes en el vector, pueden obtenerse individualmente y ligarse al vector. Los métodos utilizados para obtener cada una de las secuencias flanqueantes son bien conocidos por un experto en la técnica.

Después de que el vector se ha construido y se ha insertado una molécula de ácido nucleico que codifica una

muteína de IL-2, la muteína de IL-2 Fc-fusión, o la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo anti-IL-2 en el sitio apropiado del vector completado se puede insertar en una célula hospedera adecuada para la amplificación y/o expresión de polipéptidos. La transformación de un vector de expresión en una célula hospedera seleccionada puede realizarse por métodos bien conocidos que incluyen transfección, infección, co-precipitación con fosfato cálcico, electroporación, microinyección, lipofección, transfección mediada por DEAE-dextrano u otras técnicas conocidas. El método seleccionado será en parte una función del tipo de célula hospedera que se va a usar. Estos métodos y otros métodos adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, y se exponen, por ejemplo, en Sambrook et al., 2001, supra.

Una célula hospedera, cuando se cultiva en condiciones apropiadas, sintetiza una muteína de IL-2, una fusión de la muteína Fc de IL-2, o la cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo anti-IL-2 que puede recogerse posteriormente del medio de cultivo (si la célula hospedera lo segrega en el medio) o directamente de la célula hospedera que lo produce (si no se secreta). La selección de una célula hospedera apropiada dependerá de diversos factores, tales como los niveles de expresión deseados, modificaciones de polipéptidos que son deseables o necesarias para la actividad (tal como

glicosilación o fosforilación) y facilidad de plegado en una molécula biológicamente activa. Una célula hospedera puede ser eucariótica o procariota.

Las líneas celulares de mamífero disponibles como huéspedes para la expresión son bien conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, líneas celulares inmortalizadas disponibles en la American Type Culture Collection (ATCC) y cualquier línea celular usada en un sistema de expresión conocido en la técnica para fabricar los polipéptidos recombinantes de la invención. En general, las células hospederas se transforman con un vector de expresión recombinante que comprende ADN que codifica una muteína de IL-2 deseada, una muteína de IL-2 Fc-fusión o un anticuerpo anti-IL-2. Entre las células hospederas que se pueden emplear son procariotas, levaduras o células eucariotas superiores. Los procariotas incluyen organismos gram negativos o gram positivos, por ejemplo E. bobina o bacilos. Las células eucariotas superiores incluyen células de insecto y líneas celulares establecidas de origen mamífero. Ejemplos de líneas celulares huésped de mamífero adecuadas incluyen la línea COS-7 de células de riñón de mono (ATCC CL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23: 175), células L, células 293, células C127, células 3T3 (ATCC CCL 163), células de ovario de hámster chino (CHO) o sus derivados tales como Veggie CHO y

líneas celulares relacionadas que crecen en medios libres de suero (Rasmussen y col., 1998, Cytotechnology 28: 31), células HeLa, BHK (ATCC CRL 10), y la línea celular CVI/EBNA derivada de la línea de células de riñón de mono verde africano CVI (ATCC CCL 70) como se describe por McMahan y col., 1991, EM BO J. 10: 2821, células de riñón embrionarias humanas tales como como 293, 293 EBNA o MSR 293, células A431 epidérmicas humanas, células Colo205 humanas, otras líneas celulares de primates transformadas, células diploides normales, cepas celulares derivadas del cultivo in vitro de tejido primario, explantes primarios, HL-60, U937, HaK o Jurkat. Opcionalmente, pueden usarse líneas celulares de mamífero tales como HepG2/3B, KB, NIH 3T3 o S49, por ejemplo, para la expresión del polipéptido cuando es deseable usar el polipéptido en diversos ensayos de transducción de señales o de informadores.

Alternativamente, es posible producir el polipéptido en eucariotas inferiores tales como levadura o en procariotas tales como bacterias. Las levaduras adecuadas incluyen Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe, cepas Kluyveromyces, Candida o cualquier cepa de levadura capaz de expresar polipéptidos heterólogos. Las cepas bacterianas adecuadas incluyen Escherichia coli, Bacillus subtilis, Salmonella typhimurium, o cualquier cepa bacteriana capaz de

expresar polipéptidos heterólogos. Si el polipéptido se hace en levadura o bacterias, puede ser deseable modificar el polipéptido producido en el mismo, por ejemplo, por fosforilación o glicosilación de los sitios apropiados, con el fin de obtener el polipéptido funcional. Dichas uniones covalentes pueden llevarse a cabo usando métodos químicos o enzimáticos conocidos.

El polipéptido también puede producirse uniendo operativamente el ácido nucleico aislado de la invención a secuencias de control adecuadas en uno o más vectores de expresión de insectos y empleando un sistema de expresión de insectos. Los materiales y métodos para los sistemas de expresión de baculovirus/células de insecto están comercialmente disponibles en forma de kit, por ejemplo, Invitrogen, San Diego, California, E.U.A. (el kit MaxBac®), y tales métodos son bien conocidos en la técnica, como se describe en Summers y Smith, Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No. 1555 (1987), y Luckow y Summers, Bio/Technology 6:47 (1988). También se podrían emplear sistemas de traducción libres de células para producir polipéptidos usando ARNs derivadas de construcciones de ácido nucleico descritas en la presente. Vectores apropiados de clonación y expresión para uso con hospedadores celulares bacterianos, fúngicos, de levadura y de mamíferos están

descritos por Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, Nueva York, 1985). Una célula hospedera que comprende un ácido nucleico aislado de la invención, preferiblemente unida operativamente a al menos una secuencia de control de expresión, es una "célula hospedera recombinante".

En ciertos aspectos, la invención incluye un ácido nucleico aislado que codifica una muteína de IL-2 humana que estimula preferiblemente las células T reguladoras y comprende un gen D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, I92K, V91D, V91G, V91K, y/o V91S y una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos Al menos el 95%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, al menos el 99%, o el 100% idéntico a la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1.

También se incluyen ácidos nucleicos aislados que codifican cualquiera de las proteínas de fusión de Fc-muteína de IL-2 ejemplares descritas en la presente. En modalidades preferidas, la porción Fc de un anticuerpo y la muteína de IL-2 humana se codifican dentro de un único marco de lectura abierto, opcionalmente con un enlazador codificado entre la región Fc y la muteína de IL-2.

En otro aspecto, se proporcionan aquí vectores de expresión que comprenden los ácidos nucleicos codificantes de

la proteína de fusión Fc de muteína de IL-2 o IL-2 de IL-2 enlazados operativamente a un promotor.

En otro aspecto, se proporcionan aquí células hospederas que comprenden los ácidos nucleicos aislados que codifican las muteínas de IL-2 anteriores, proteínas de fusión de la muteína de IL-2 Fc, o anticuerpos anti-IL-2. La célula hospedera puede ser una célula procariota, tal como E. coli, o puede ser una célula eucariota, tal como una célula de mamífero. En ciertas modalidades, la célula hospedera es una línea celular de ovario de hámster chino (CHO).

En otro aspecto, se proporcionan aquí métodos de fabricación de una muteína de IL-2 humana. Los métodos que comprenden cultivar una célula hospedera en condiciones en las que se expresa un promotor unido operativamente a una muteína de IL-2 humana. Posteriormente, la muteína de IL-2 humana se recoge de dicho cultivo. La muteína de IL-2 se puede recoger de los medios de cultivo y/o lisados de células hospederas.

En otro aspecto, se proporcionan aquí métodos de fabricación de una proteína de fusión de Fc-muteína de IL-2 humana. Los métodos que comprenden cultivar una célula hospedera bajo condiciones en las que se expresa un promotor unido operativamente a una proteína de fusión de Fc-muteína de IL-2 humana. Posteriormente, se recoge la proteína de

fusión Fc-muteína de IL-2 humana a partir de dicho cultivo. La proteína de fusión Fc de la muteína de IL-2 humana se puede cosechar a partir del medio de cultivo y/o lisados de células hospederas.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente procedimientos para producir un anticuerpo anti-IL-2. Los métodos que comprenden cultivar una célula hospedera bajo condiciones en las que se expresan promotores unidos operativamente a las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo anti-IL-2. Posteriormente, el anticuerpo anti-IL-2 se recoge de dicho cultivo. El anticuerpo anti-IL-2 se puede recoger de los medios de cultivo y/o lisados de células hospederas.

Composiciones Farmacéuticas

En algunas modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una muteína de IL-2 o un anticuerpo anti-IL-2 junto con diluyentes farmacéuticamente eficaces, portador, solubilizante, emulsionante, conservador y/o adyuvante. En ciertas modalidades, la muteína de IL-2 está dentro del contexto de una proteína de fusión de Fc-muteína de IL-2. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, composiciones líquidas, congeladas, y liofilizadas.

Preferiblemente, los materiales de formulación son no

tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. En modalidades específicas, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula terapéutica que contiene una muteína de IL-2, por ejemplo, una fusión de Fc de muteína de IL-2.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, osmolaridad, viscosidad, claridad, color, isotonicidad, olor, esterilidad, estabilidad, velocidad de disolución o liberación, adsorción o penetración de la composición. En tales modalidades, los materiales de formulación adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos (tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina, prolina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tales como ácido ascórbico, sulfito de sodio o hidrógeno-sulfito de sodio); amortiguadores (tales como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos); agentes de carga (tales como manitol o glicina); agentes quelantes (tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)); agentes complejantes (tales como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina o hidroxipropil-beta-ciclodextrina); rellenos; monosacáridos; disacáridos; y otros carbohidratos (tales como glucosa,

manosa o dextrinas); proteínas (tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas); agentes colorantes, aromatizantes y diluyentes; agentes emulsionantes; polímeros hidrófilos (tales como polivinilpirrolidona); polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones formadores de sal (tales como sodio); conservadores (tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenetilo, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); disolventes (tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); alcoholes de azúcar (tales como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensoactivos o agentes humectantes (tales como plurónica, PEG, ésteres de sorbitán, polisorbatos tales como polisorbato 20, polisorbato, tritón, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes potenciadores de la estabilidad (tales como sacarosa o sorbitol); agentes potenciadores de la tonicidad (tales como haluros de metales alcalinos, preferiblemente cloruro sódico o potásico, manitol sorbitol); portadores de entrega; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. Véase REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18 "Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica óptima será determinada por un experto en la técnica

dependiendo, por ejemplo, de la ruta de administración prevista, del formato de suministro y de la dosificación deseada. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, supra. En ciertas modalidades, dichas composiciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación in vivo y la velocidad de eliminación in vivo de las proteínas de unión al antígeno de la invención. En ciertas modalidades, el portador o portador primario en una composición farmacéutica puede ser de naturaleza acuosa o no acuosa. Por ejemplo, un portador o portador adecuado puede ser agua para inyección, solución salina fisiológica o fluido cerebroespinal artificial, posiblemente suplementado con otros materiales comunes en composiciones para administración parenteral. La solución salina amortiguadora neutra o solución salina mezclada con albúmina de suero son portadores ejemplares adicionales. En modalidades específicas, las composiciones farmacéuticas comprenden amortiguador Tris de aproximadamente pH 7.0-8.5, o amortiguador acetato de aproximadamente pH 4.0-5.5, y pueden incluir además sorbitol o un sustituto adecuado para ello. En ciertas modalidades de la invención, se pueden preparar composiciones IL-2 de anticuerpos muteína o anti-IL-2 para el almacenamiento mezclando la composición seleccionada que tiene el grado deseado de pureza con agentes de formulación

opcionales (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, supra) en forma de una torta liofilizada o una solución acuosa. Además, en ciertas modalidades, el producto de la muteína de IL-2 o del anticuerpo anti-IL-2 puede formularse como un liofilizado usando excipientes apropiados tales como sacarosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden seleccionarse para administración parenteral. Alternativamente, las composiciones pueden seleccionarse para inhalación o para administración a través del tracto digestivo, tal como por vía oral. La preparación de tales composiciones farmacéuticamente aceptables está dentro de la técnica de la técnica. Los componentes de formulación están presentes preferiblemente en concentraciones que son aceptables para el sitio de administración. En ciertas modalidades, se usan amortiguadores para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente inferior, típicamente dentro de un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

Cuando se contempla la administración parenteral, las composiciones terapéuticas para uso en esta invención se pueden proporcionar en forma de una solución acuosa libre de pirógenos, parenteralmente aceptable que comprende la composición de muteína o IL-2 de IL-2 deseada en un portador farmacéuticamente aceptable. Un portador particularmente

adecuado para la inyección parenteral es agua destilada estéril en la que la composición de anticuerpo muteína o anti-IL-2 se formula como una solución isotónica estéril, adecuadamente conservada. En ciertas modalidades, la preparación puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bio-erosionables, compuestos poliméricos (tales como ácido poliláctico o ácido poliglicólico), perlas o liposomas, que pueden proporcionar una sustancia controlada o sostenida liberación del producto que puede suministrarse mediante inyección de depósito. En ciertas modalidades, también se puede usar ácido hialurónico, que tiene el efecto de promover una duración sostenida en la circulación. En ciertas modalidades, se pueden usar dispositivos de administración de fármacos implantables para introducir la composición de anticuerpo de IL-2 muteína o anti-IL-2.

Composiciones farmacéuticas adicionales serán evidentes para los expertos en la técnica, incluyendo formulaciones que implican composiciones de muteína de IL-2 o anticuerpo anti-IL-2 en formulaciones de suministro sostenido o controlado. Las técnicas para formular una variedad de otros medios de suministro sostenido o controlado, tales como portadores de liposomas, micropartículas bio-erosionables o perlas porosas e inyecciones de depósito, son también conocidas por los

expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente Internacional No. PCT/US93/00829, que se incorpora por referencia y describe la liberación controlada de micropartículas poliméricas porosas para el suministro de composiciones farmacéuticas. Las preparaciones de liberación sostenida pueden incluir matrices poliméricas semipermeables en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Las matrices de liberación sostenida pueden incluir poliésteres, hidrogeles, poliláctidos (como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 3,773,919 y la Publicación de Solicitud de Patente Europea No. EP 058481, cada uno de los cuales se incorpora como referencia), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma etil-L-glutamato (Sidman y col., 1983, Biopolymers 2: 547-556), poli (2-hidroxietil-metacrilato) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 y Langer, 1982, Chem. Tech. 12: 98-105), acetato de etileno-vinilo (Langer et al., 1981, supra) o ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico (Publicación de la Solicitud de Patente Europea No. EP 133,988). Las composiciones de liberación sostenida también pueden incluir liposomas que se pueden preparar por cualquiera de varios métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82: 3688-3692; Publicaciones de Solicitud de Patente Europea Nos. EP

036.676; EP 088.046 y EP 143.949, incorporadas como referencia.

Las composiciones farmacéuticas utilizadas para la administración in vivo se proporcionan típicamente como preparaciones estériles. La esterilización puede realizarse por filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición se liofiliza, la esterilización utilizando este método puede llevarse a cabo antes o después de la liofilización y reconstitución. Las composiciones para administración parenteral se pueden almacenar en forma liofilizada o en una solución. Las composiciones parenterales se colocan generalmente en un recipiente que tiene un orificio de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de solución intravenosa que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica.

Los aspectos de la invención incluyen formulaciones de mutado de IL-2 de IL-2 o anti-IL-2, que pueden usarse como composiciones farmacéuticas, como se describe en la solicitud de patente internacional WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599), que se incorpora por referencia en su totalidad aquí.

Como se discutió anteriormente, ciertas modalidades proporcionan muteína de IL-2 o anticuerpo anti-IL-2 en particular proteínas farmacéuticas de fusión Fc de IL-2 muteína, que comprenden, además de la muteína de IL-2 o

composición de anticuerpo anti-IL-2, uno o más excipientes tales como los descritos ilustrativamente en esta sección y en otra parte de la presente descriptiva. Los excipientes se pueden usar en la invención en este sentido para una amplia variedad de propósitos, tales como el ajuste de las propiedades físicas, químicas o biológicas de las formulaciones, tales como el ajuste de la viscosidad, y/o procesos de la invención para mejorar la efectividad y/formulaciones y procesos contra la degradación y el deterioro debido, por ejemplo, a tensiones que se producen durante la fabricación, transporte, almacenamiento, preparación previa a la utilización, administración y después.

Se dispone de una variedad de exposiciones sobre materiales de estabilización y formulación de proteínas y métodos útiles en este sentido, tales como Arakawa et al., "Solvent interactions in formulations", Pharm Res. 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., "Estabilización física de proteínas en solución acuosa", en: DISEÑO RACIONAL DE FORMULACIONES DE PROTEÍNA ESTABLE: TEORÍA Y PRÁCTICA, Carpenter y Manning, eds. Biotecnología Farmacéutica. 13: 61-84 (2002), y Randolph et al., "Surfactant-protein interactions", Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002), cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en

su totalidad, particularmente en partes relacionadas con excipientes y procesos de las mismas para formulaciones de proteínas auto-amortiguadoras de acuerdo con la presente invención, especialmente en cuanto a proteína farmacéutica productos y procesos para usos médicos veterinarios y/o humanos.

Las sales se pueden usar de acuerdo con ciertas modalidades de la invención para, por ejemplo, ajustar la fuerza iónica y/o la isotonicidad de una formulación y/o mejorar la solubilidad y/o la estabilidad física de una proteína u otro ingrediente de una composición de acuerdo con la invención.

Como es bien sabido, los iones pueden estabilizar el estado nativo de las proteínas uniéndose a residuos cargados sobre la superficie de la proteína y protegiendo grupos cargados y polares en la proteína y reduciendo la fuerza de sus interacciones electrostáticas, interacciones atractivas y repulsivas. Los iones también pueden estabilizar el estado desnaturalizado de una proteína uniéndose, en particular, a los enlaces peptídicos desnaturalizados (-CONH) de la proteína. Además, la interacción iónica con grupos polares y cargados en una proteína también puede reducir interacciones intermoleculares electrostáticas y, por tanto, prevenir o reducir la agregación de proteínas y la insolubilidad.

Las especies iónicas difieren significativamente en sus efectos sobre las proteínas. Se han desarrollado una serie de clasificaciones categóricas de iones y sus efectos sobre las proteínas que pueden usarse en la formulación de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. Un ejemplo es la serie de Hofmeister, que clasifica solutos no iónicos iónicos y polares por su efecto sobre la estabilidad conformacional de proteínas en solución. Los solutos estabilizadores se denominan "cosmotrópicos". "Los solutos desestabilizadores se denominan caotrópico "cosmotropes comúnmente se utilizan a altas concentraciones (por ejemplo, > 1 molar sulfato de amonio) para precipitar las proteínas de la solución ("desalado"). Los caotropes comúnmente se usan para dentadura y/o para solubilizar proteínas ("salado"). La eficacia relativa de los iones a "salado" y "desalado" define su posición en la serie de Hofmeister.

Los aminoácidos libres pueden usarse en formulaciones de muteína de IL-2 o anticuerpo anti-IL-2 de acuerdo con diversas modalidades de la invención como agentes de carga, estabilizadores y antioxidantes, así como otros usos estándar. La lisina, prolina, serina y alanina se pueden usar para estabilizar proteínas en una formulación. La glicina es útil en la liofilización para asegurar la estructura y las propiedades correctas de la torta. La arginina puede ser útil

para inhibir la agregación de proteínas, tanto en formulaciones líquidas como liofilizadas. La metionina es útil como antioxidante.

Los polioles incluyen azúcares, por ejemplo, manitol, sacarosa y sorbitol y alcoholes polihídricos tales como, por ejemplo, glicerol y propilenglicol y, para los fines de la presente invención, polietilenglicol (PEG) y sustancias relacionadas. Los polioles son cosmotrópicos. Son agentes estabilizadores útiles tanto en formulaciones líquidas como liofilizadas para proteger las proteínas de los procesos de degradación física y química. Los polioles también son útiles para ajustar la tonicidad de las formulaciones.

Entre los polioles útiles en formas de modalidad seleccionadas de la invención se encuentra manitol, comúnmente utilizado para asegurar la estabilidad estructural de la torta en formulaciones liofilizadas. Garantiza la estabilidad estructural de la torta. Generalmente se usa con un lioprotector, por ejemplo, sacarosa. El sorbitol y la sacarosa están entre los agentes preferidos para ajustar la tonicidad y como estabilizadores para proteger contra las tensiones de congelación-descongelación durante el transporte o la preparación de granos durante el proceso de fabricación. Los azúcares reductores (que contienen grupos aldehído libre o cetona), como la glucosa y la lactosa, pueden glicar los

residuos de lisina y arginina superficiales. Por lo tanto, generalmente no están entre los polioles preferidos para uso de acuerdo con la invención. Además, los azúcares que forman tales especies reactivas, tales como sacarosa, que se hidroliza a fructosa y glucosa en condiciones ácidas y, en consecuencia, engendra la glicación, tampoco está entre los polioles preferidos de la invención en este sentido. El PEG es útil para estabilizar las proteínas y crioprotector y pueden utilizarse en la invención en este sentido.

Las modalidades de las formulaciones de muteína de IL-2 y/o anti-IL-2 contienen además tensoactivos. Las moléculas de proteína pueden ser susceptibles a la adsorción en las superficies ya la desnaturalización y consiguiente agregación en las interfaces aire-líquido, sólido-líquido y líquido-líquido. Estos efectos generalmente varían inversamente con la concentración de proteínas. Estas interacciones deletéreas generalmente varían de forma inversa a la concentración de proteínas y, típicamente, se exacerban por agitación física, tal como la generada durante el envío y manipulación de un producto.

Los tensoactivos se usan rutinariamente para prevenir, minimizar o reducir la adsorción superficial. Los tensoactivos útiles en la invención en este sentido incluyen polisorbato 20, polisorbato 80, otros ésteres de ácidos

grasos de polietoxilatos de sorbitán, y poloxámero 188.

Los tensoactivos también se usan comúnmente para controlar la estabilidad conformacional de la proteína. El uso de tensoactivos en este aspecto es específico de la proteína, ya que cualquier tensoactivo dado típicamente estabilizará algunas proteínas y desestabilizará otras.

Los polisorbatos son susceptibles a la degradación oxidativa y con frecuencia, tal como se suministran, contienen cantidades suficientes de peróxidos para provocar la oxidación de cadenas laterales de residuos de proteínas, especialmente metionina. Por consiguiente, los polisorbatos deben usarse con cuidado y, cuando se usan, deben emplearse a su concentración efectiva más baja. En este sentido, los polisorbatos ejemplifican la regla general de que los excipientes deben usarse en sus concentraciones efectivas más bajas.

Las modalidades de las formulaciones de muteína de IL-2 o de anticuerpo anti-IL-2 comprenden además uno o más antioxidantes. Hasta cierto punto, la oxidación deletérea de las proteínas puede prevenirse en formulaciones farmacéuticas manteniendo niveles adecuados de oxígeno y temperatura ambiente y evitando la exposición a la luz. También se pueden usar excipientes antioxidantes para prevenir la degradación oxidativa de las proteínas. Entre los antioxidantes útiles en

este sentido están los agentes reductores, eliminadores de oxígeno/radicales libres y agentes quelantes. Los antioxidantes para uso en formulaciones proteicas terapéuticas de acuerdo con la invención preferiblemente son solubles en agua y mantienen su actividad a lo largo de la vida útil de un producto. El EDTA es un antioxidante preferido de acuerdo con la invención en este sentido.

Los antioxidantes pueden dañar las proteínas. Por ejemplo, los agentes reductores, tales como el glutatión en particular, pueden interrumpir los enlaces disulfuro intramoleculares. De este modo, los antioxidantes para uso en la invención se seleccionan para, entre otras cosas, eliminar o reducir suficientemente la posibilidad de dañar por sí mismos las proteínas en la formulación.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden incluir iones metálicos que son co-factores de proteínas y que son necesarios para formar complejos de coordinación de proteínas, tales como zinc necesario para formar ciertas suspensiones de insulina. Los iones metálicos también pueden inhibir algunos procesos que degradan las proteínas. Sin embargo, los iones metálicos también catalizan procesos físicos y químicos que degradan las proteínas.

Se pueden usar iones de magnesio (10-120 mM) para inhibir la isomerización del ácido aspártico en ácido

isoaspártico. Los iones Ca^{+2} (hasta 100 mM) pueden aumentar la estabilidad de la desoxirribonucleasa humana. Mg^{+2}, Mn^{+2}, y Zn^{+2}, sin embargo, pueden desestabilizar rhDNasa. De forma similar, Ca^{+2} y Sr^{+2} pueden estabilizar el Factor VIII, pueden desestabilizarse con Mg^{+2}, Mn^{+2} y Zn^{+2}, Cu^{+2} y Fe^{+2}, y su agregación puede ser incrementada por los iones Al^{+3}.

Las modalidades de las formulaciones de muteína de IL-2 o de anticuerpo anti-IL-2 comprenden además uno o más conservadores. Los conservadores son necesarios cuando se desarrollan formulaciones parenterales multidosis que implican más de una extracción del mismo recipiente. Su función principal es inhibir el crecimiento microbiano y asegurar la esterilidad del producto a lo largo de la vida útil o el término de uso del producto farmacéutico. Los conservadores utilizados habitualmente incluyen alcohol bencílico, fenol y m-cresol. Aunque los conservadores tienen una larga historia de uso con parenterales de moléculas pequeñas, el desarrollo de formulaciones proteicas que incluyen conservadores puede ser un desafío. Los conservadores casi siempre tienen un efecto desestabilizador (agregación) en las proteínas, y esto se ha convertido en un factor importante en la limitación de su uso en formulaciones de proteínas multidosis. Hasta la fecha, la mayoría de los fármacos proteínicos se han formulado para un solo uso. Sin

embargo, cuando son posibles formulaciones de dosis múltiples, tienen la ventaja añadida de permitir la conveniencia del paciente y aumentar la comercialización. Un buen ejemplo es el de la hormona del crecimiento humano (hGH), donde el desarrollo de formulaciones conservadas ha llevado a la comercialización de presentaciones de inyección de inyección más convenientes y de uso múltiple. Al menos cuatro de tales dispositivos de pluma que contienen formulaciones conservadas de hGH están actualmente disponibles en el mercado. Norditropin (líquido, Novo Nordisk), Nutropin AQ (líquido, Genentech) y Genotropin (cartucho de cámara dual liofilizado, Pharmacia & Upjohn) contienen fenol mientras que Somatrope (Eli Lilly) se formula con m-cresol.

En una modalidad, una muteína de IL-2 o Fc-fusión de una muteína de IL-2, tal como, por ejemplo, IL-2 Fc (L19N), IL-2 Fc (L19D), IL-2 Fc (D20E), IL-2 Fc (D20G), Fc.IL-2 (D20T), Fc 2 (V91D), IL-2 Fc (V91G), IL-2 Fc (V91K), FLC2 (N88D), IL-2 Fc (N88R), IL-2 Fc (N88S)), o Fc IL-2 (V91S), se formula a 10 mg/ml en ácido L-glutámico 10 mM, L-prolina al 3.0% (p/v), a pH 5.2. En otra modalidad, una muteína de IL-2 o Fc-fusión de una muteína de IL-2, tal como, por ejemplo, IL-2 Fc (L19N), IL-2 Fc (L19D), IL-2 Fc (D20E), IL-2 Fc (D20G), IL-2 Fc (D20T), Fc. {2} (V91D), IL-2 Fc (V91G), IL-2 Fc (V91K),

FLC2 (N88D), IL-2 Fc (N88R), IL-2 Fc (N88S), o IL-2 Fc (V91S), se formula en KPi 10 mM, L-arginina 161 mM, a pH 7.6.

Varios aspectos deben ser considerados durante la formulación y desarrollo de formas de dosificación conservadas. Debe optimizarse la concentración de conservador eficaz en el producto farmacéutico. Esto requiere probar un conservador dado en la forma de dosificación con rangos de concentración que confieren eficacia antimicrobiana sin comprometer la estabilidad de la proteína.

En otro aspecto, la presente invención proporciona muteínas de IL-2, anticuerpos anti-IL-2 o fusiones Fc de muteínas de IL-2, en formulaciones liofilizadas. Los productos liofilizados pueden ser liofilizados sin el conservador y reconstituidos con un conservador que contiene diluyente en el momento del uso. Esto acorta el tiempo durante el cual un conservador está en contacto con la proteína, minimizando significativamente los riesgos de estabilidad asociados. Con las formulaciones líquidas, la eficacia y estabilidad del conservador debe mantenerse durante toda la vida útil del producto (aproximadamente 18 a 24 meses). Un punto importante a destacar es que la eficacia conservadora debe demostrarse en la formulación final que contiene el fármaco activo y todos los componentes del excipiente.

Las formulaciones de muteína de IL-2 o de anticuerpo anti-IL-2 se diseñarán generalmente para vías específicas y métodos de administración, para dosificaciones y frecuencias de administración específicas, para tratamientos específicos de enfermedades específicas, con rangos de biodisponibilidad y persistencia, entre otras cosas. Por lo tanto, las formulaciones pueden diseñarse de acuerdo con la invención para su administración por cualquier vía adecuada, incluyendo, pero sin limitarse a, por vía oral, auricular, oftálmica, rectal y vaginal, y por vías parenterales, incluyendo inyección intravenosa e intraarterial, inyección intramuscular e inyección subcutánea.

Una vez que se ha formulado la composición farmacéutica, puede almacenarse en viales estériles como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido, cristal, o como un polvo deshidratado o liofilizado. Dichas formulaciones pueden almacenarse ya sea en una forma lista para usar o en una forma (por ejemplo, liofilizada) que se reconstituye antes de la administración. La invención también proporciona kits para producir una unidad de administración de dosis única. Los kits de la invención pueden contener tanto un primer recipiente que tiene una proteína seca como un segundo recipiente que tiene una formulación acuosa. En ciertas modalidades de esta invención, se proporcionan kits que

contienen jeringas precargadas de una o varias cámaras (por ejemplo, jeringas líquidas y liojeringas).

La cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene anticuerpo de IL-2 muteína o anti-IL-2 a emplear dependerá, por ejemplo, del contexto terapéutico y de los objetivos. Un experto en la técnica apreciará que los niveles de dosificación apropiados para el tratamiento variarán dependiendo, en parte, de la molécula suministrada, de la indicación para la que se está usando la muteína de IL-2 o el anticuerpo anti-IL-2, la vía de administración, y el tamaño (peso corporal, superficie corporal o tamaño del órgano) y/o condición (edad y estado general de salud) del paciente. En ciertas modalidades, el médico clínico puede ajustar la dosis y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo. Una dosificación típica puede variar desde aproximadamente 0.1 µg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. En modalidades específicas, la dosificación puede estar comprendida entre 0.5 µg/kg hasta aproximadamente 100 µg/kg, opcionalmente entre 2.5 µg/kg hasta aproximadamente 50 µg/kg.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de una muteína de IL-2 o un anticuerpo anti-IL-2 da lugar preferiblemente a una disminución de la gravedad de los síntomas de la enfermedad,

a un aumento de la frecuencia o duración de los períodos sin síntomas o en una prevención de impedimento o discapacidad debido a la aflicción de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar usando un dispositivo médico. Ejemplos de dispositivos médicos para administrar composiciones farmacéuticas se describen en las Patentes de Estados Unidos No. 4,475,196; 4,439,196; 4,447,224; 4,447,233; 4,486,194; 4,487,603; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 5,064,413; 5,312,335; 5,312,335; 5,383,851; y 5,399,163, todos incorporados aquí por referencia.

En una modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

Métodos de tratamiento de trastornos autoinmunitarios o inflamatorios

En ciertas modalidades, una muteína de IL-2 o anticuerpo anti-IL-2 de la invención se usa para tratar un trastorno autoinmunitario o inflamatorio. En modalidades preferidas, se usa una proteína de fusión de Fc de muteína de IL-2.

Los trastornos que son particularmente susceptibles de tratamiento con la muteína de IL-2 o el anticuerpo anti-IL-2 descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, inflamación, enfermedad autoinmune, enfermedades atópicas, enfermedades autoinmunes paraneoplásicas, inflamación de cartílago,

artritis, artritis reumatoide, juvenil artritis, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil pauciarticular, artritis reumatoide juvenil poliarticular, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, espondilitis anquilosante juvenil, artritis enteropática juvenil, artritis reactiva juvenil, síndrome de Reiter juvenil, síndrome de SEA (seronegatividad, entesopatía, síndrome de artropatía) dermatomiositis, artritis psoriásica juvenil, esclerodermia juvenil, lupus eritematoso sistémico juvenil, vasculitis juvenil, artritis reumatoide pauciarticular, artritis reumatoide poliarticular, artritis reumatoide de inicio sistémico, espondilitis anquilosante, artritis enteropática, artritis reactiva, síndrome de Reiter, S Síndrome de EA (Seronegatividad, Entesopatía, Síndrome de Artropatía), dermatomiositis, artritis psoriásica, esclerodermia, vasculitis, miolitis, polimiolitis, dermatomiolitis, poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, arteritis, ploymyalgia reumatica, sarcoidosis, esclerosis, esclerosis primaria, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, psoriasis en placas, psoriasis gutata, psoriasis inversa, psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica, dermatitis, dermatitis atópica, aterosclerosis, lupus, enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad de

Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, esclerosis múltiple, asma, EPOC, rinosinusitis, rinosinusitis con pólipos, esofogitis eosinofílica, bronquitis eosinofílica, enfermedad de Guillain-Barre, diabetes mellitus tipo I, tiroiditis (por ejemplo, enfermedad de Graves), enfermedad de Addison, fenómeno de Raynaud, hepatitis autoinmunitaria, GVHD, rechazo de trasplante, riñón daño, vasculitis inducida por hepatitis C, pérdida espontánea de embarazo, y similares.

En las modalidades preferidas, el trastorno autoinmunitario o inflamatorio es lupus, enfermedad de injerto contra hospedero, vasculitis inducida por hepatitis C, diabetes tipo I, esclerosis múltiple, pérdida espontánea de embarazo, enfermedades atópicas y enfermedades inflamatorias intestinales.

En otra modalidad, un paciente que tiene o que está en riesgo de desarrollar un trastorno autoinmunitario o inflamatorio se trata con una muteína de IL-2 o un anticuerpo anti-IL-2 (por ejemplo, una muteína de IL-2 descrita en la presente, tal como una IL-2 muteína Fc-fusión tal como se describe en el presente documento, u otra muteína de IL-2 conocida en la técnica o IL-2 de tipo natural, opcionalmente como parte de una molécula de fusión Fc del tipo descrito aquí) y la respuesta del paciente al tratamiento se monitoriza . La respuesta del paciente que se controla puede

ser cualquier respuesta detectable o mensurable del paciente al tratamiento, o cualquier combinación de tales respuestas. Por ejemplo, la respuesta puede ser un cambio en un estado fisiológico del paciente, tal como temperatura corporal o fiebre, apetencia, sudoración, dolor de cabeza, náuseas, fatiga, hambre, sed, agudeza mental o similares. Alternativamente, la respuesta puede ser un cambio en la cantidad de un tipo de célula o producto génico (por ejemplo, una proteína, péptido o ácido nucleico), por ejemplo, en una muestra de sangre periférica tomada del paciente. En una modalidad, el régimen de tratamiento del paciente se altera si el paciente tiene una respuesta detectable o mensurable al tratamiento, o si dicha respuesta cruza un umbral particular. La alteración puede ser una reducción o aumento de la frecuencia en la dosificación, o una reducción o aumento en la cantidad de la muteína de IL-2 o anticuerpo anti-IL-2 administrado por dosis, o una "vacación" de la dosificación (es decir, una cese temporal del tratamiento, ya sea durante un período de tiempo determinado, o hasta que el médico tratante determine que el tratamiento debe continuar, o hasta que una respuesta controlada del paciente indique que el tratamiento debe o puede reanudarse) o la terminación del tratamiento. En una modalidad, la respuesta es un cambio en la temperatura del paciente o en los niveles de PCR. Por

ejemplo, la respuesta puede ser un aumento en la temperatura corporal del paciente, o un aumento de los niveles de PCR en una muestra de sangre periférica, o ambos. En una modalidad particular, el tratamiento del paciente se reduce, suspende o termina si la temperatura corporal del paciente aumenta durante el transcurso del tratamiento en al menos 0.1°, 0.2°, 0.3°, 0.4°, 0.5°, 0.7°, 1°, 1.5°, 2°, o 2.5°C. En otra modalidad particular, el tratamiento del paciente se reduce, suspende o termina si la concentración de CP en una muestra de sangre periférica del paciente aumenta durante el curso del tratamiento en al menos 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.7, 1, 1.5 o 2 mg/ml. Otras reacciones de los pacientes que pueden monitorizarse y utilizarse para decidir si se debe modificar, reducir, suspender o terminar el tratamiento incluyen el desarrollo o el empeoramiento del síndrome de fugas capilares (hipotensión e inestabilidad cardiovascular), deterioro de la función de los neutrófilos (por ejemplo, desarrollo o empeoramiento de una infección), trombocitopenia, angiopatía trombótica, reacciones en el lugar de la inyección, vasculitis (tal como vasculitis del virus de la hepatitis C) o síntomas o enfermedades inflamatorias. Otras reacciones del paciente que pueden monitorizarse y utilizarse para decidir si se debe modificar, reducir, aumentar, suspender o terminar el tratamiento incluyen un aumento en el número de células

NK, células Treg, células T CD4 FOXP3, CD4 de FOXP3+ Células T, linfocitos T FOXP3-CD8 o eosinófilos. Los aumentos de estos tipos de células pueden detectarse, por ejemplo, como un aumento en el número de tales células por unidad de sangre periférica (por ejemplo, expresado como un aumento de células por mililitro de sangre) o como un aumento en el porcentaje de tales células tipo de célula en comparación con otro tipo de células o células en la muestra de sangre. Otra reacción del paciente que puede monitorizarse es un aumento en la cantidad de muteína de IL-2 o de anticuerpo anti-IL-2 ligado a células en células CD25+ en una muestra de sangre periférica del paciente.

Métodos de expansión de células Treg

La muteína de IL-2, el anticuerpo anti-IL-2 o la proteína de fusión de Fc-muteína de IL-2 se pueden usar para expandir células Treg dentro de un sujeto o muestra. Se proporcionan aquí métodos para aumentar la relación de Treg a células T no reguladoras. El método comprende poner en contacto una población de células T con una cantidad eficaz de una muteína de IL-2 humana, un anticuerpo anti-IL-2 o una fusión de Fc de muteína de IL-2. La relación puede medirse determinando la relación de células CD3+FOXP3+ a células CD3+FOXP3-dentro de la población de células T. La frecuencia Treg típica en la sangre humana es del 5-10% de las células T CD4+ CD3+

totales, sin embargo, en las enfermedades listadas anteriormente este porcentaje puede ser menor o mayor. En las modalidades preferidas, el porcentaje de Treg aumenta al menos un 10%, al menos un 20%, al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80% al menos 100%, al menos 200%, al menos 300%, al menos 400%, al menos 500%, al menos 600%, al menos 700%, al menos 800%, al menos 900%, o al menos 1000%. Los aumentos máximos de veces en Treg pueden variar para enfermedades particulares; sin embargo, una frecuencia máxima de Treg que puede obtenerse mediante el tratamiento con muteína de IL-2 es 50% o 60% de las células T CD4+ CD3+ totales. En ciertas modalidades, la muteína de IL-2, el anticuerpo anti-IL-2 o la proteína de fusión de la muteína de IL-2 Fc se administra a un sujeto y la proporción de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de la sangre periférica de un sujeto aumenta.

Debido a que la muteína de IL-2, el anticuerpo anti-IL-2 y las proteínas de fusión de la muteína de IL-2 Fc expanden preferiblemente Tregs sobre otros tipos celulares, también son útiles para aumentar la proporción de células T reguladoras (Tregs) a células eliminadoras naturales (NK) dentro de la sangre periférica de un sujeto. La relación puede medirse determinando la relación de células CD3+FOXP3+

a linfocitos CD16+ y/o CD56+ que son CD19-y CD3-.

Se contempla que la muteína de IL-2, el anticuerpo anti-IL-2 o la proteína de fusión de la muteína de IL-2 Fc pueden tener un efecto terapéutico sobre una enfermedad o trastorno dentro de un paciente sin expandir significativamente la relación de Tregs a no reguladores Células T o células NK dentro de la sangre periférica del paciente. El efecto terapéutico puede deberse a la actividad localizada de la muteína de IL-2, el anticuerpo anti-IL-2 o la proteína de fusión de la muteína de IL-2 Fc en el sitio de inflamación o autoinmunidad.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos, tanto reales como proféticos, se proporcionan con el propósito de ilustrar modalidades o características específicas de la presente invención y no pretenden limitar su alcance.

Ejemplo 1 Reducción del número de mutaciones que confieren alta afinidad por CD25

Las muteínas de IL-2 con afinidad elevada por CD25 y la fuerza de señalización reducida a través de IL-2Rβ y favorecen preferiblemente el crecimiento y la función de Treg. Para reducir la inmunogenicidad potencial, se buscó el

número mínimo de mutaciones requeridas para alcanzar alta afinidad por CD25. La estructura cristalina de IL-2 en complejo con sus tres receptores (código PDB-2B5I) muestra V69A y Q74P se encuentran en la estructura helicoidal que interactúa con CD25. Esto puede explicar por qué frecuentemente se aislaron V69A y Q74P en dos pantallas independientes de mutagénesis de IL-2 para una alta afinidad de unión a CD25 (Rao et al., 2005, Thanos et al., 2006). Este Ejemplo explora cuál de las otras mutaciones en IL-2 muteína "2-4" identificado en la pantalla de Rao et al. son los más importantes para aumentar la afinidad por encima de la observada con V69A y Q74P solo. Las proteínas siguientes se seleccionaron por citometría de flujo para la unión a CD25 en la superficie de células T activadas. Todas las construcciones también incluyeron una etiqueta FLAG C-terminal y una etiqueta poli-His para purificación y detección. Las mutaciones específicas se proporcionan entre paréntesis.

HaMut1D (V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:8)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA
PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut2D (N30S,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:9)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINSYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA
PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut3D (K35R,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:10)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPRLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA
PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut4D (T37A,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:11)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLARMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA
PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut5D (K48E,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:12)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLA
PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut6D (E68D,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:13)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEDALNLA
PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut7D (N71R,V69A,Q74P,N88D,C125A) (SEQ ID NO:14)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALRLA
PSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut8D (K35R,K48E,E68D,N88D,C125A) (SEQ ID NO:15)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPRLTRMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEDVLNLA
QSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

HaMut7D unió CD25 con casi la misma afinidad que el aislado original “2-4” (~ 200 pM), indicando que la mutación N71R era capaz de aumentar considerablemente la afinidad por encima de la observada con V69A, Q74P solo (HaMut1D, ~ 2 nM). Los otros constructos poseen afinidades similares o ligeramente superiores a HaMut1D, con la excepción de HaMut8D cuya afinidad fue sólo ligeramente superior a la de WT IL-2.

Ejemplo 2 Muteínas de IL-2 fusionadas a dominios IgG1-Fc para una vida media mejorada

Para reducir la frecuencia de dosificación requerida para conseguir el enriquecimiento de Treg con una muteína de IL-2, se evaluaron diversas fusiones entre los dominios de IL-2 e

IgG1-Fc. Los dominios Fc contenían mutaciones puntuales para abolir las funciones efectoras mediadas por IgG1, tales como la lisis de células objetivo. Las mutaciones de la función efectora Fc utilizadas fueron A327Q, Ala Ala (L234A+ L235A) o N297G. Debido a que las muteínas IL-2 selectivas de Treg tienen una reducción parcial en la potencia de IL-2, era importante fusionar IL-2 a Fc de tal manera que no tuviera un impacto significativo en la señalización de IL-2. Por lo tanto, las muteínas de IL-2 se ensayaron para la activación de IL-2Rβ con y sin fusión de Fc.

Para determinar si la dimerización de IL-2 por fusión Fc aumentaría la fuerza de señalización de IL-2Rβ debido a una mayor avidez para IL-2R, se fusionó una muteína de IL-2 más débil (haD5) (US20110274650) al extremo amino de Fc, GGGGS (SEQ ID NO: 5). Esta muteína posee 3 mutaciones que afectan la señalización de IL-2R (E15Q, H16N, N88D), 8 mutaciones para conferir alta afinidad para CD25 (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P) (Rao et al., 2005), y C125S para prevenir que la cisteína se desajuste y se agregue. La fusión a Fc de esta manera anuló completamente la actividad biológica de haD5, mientras que su alta afinidad de unión a la superficie de la célula CD25 se incrementó, probablemente debido al aumento de la avidez de la dimerización.

Las muteínas de IL-2 también se fusionaron con el

extremo N o C de un heterodímero de Fc, de manera que sólo una cadena del dímero de Fc tenía el dominio de IL-2. El emparejamiento heterodimérico entre dos cadenas Fc asimétricas fue promovido por interacciones electrostáticas entre lisinas introducidas en una cadena Fc e introdujeron ácidos aspárticos en la otra cadena Fc. La muteína haD6 de IL-2 se fusionó al extremo N de una cadena Fc o la otra, en el caso de que se prefiriera una configuración, dando como resultado dos constructos de proteínas denominados haD6.FcKK. La muteína haMut7D también se fusionó con el C-terminal del heterodímero Fc con uno o dos conectores GGGGS (FcKK (G4S) haMut7D, FcKK (G4S) 2haMut7D). La fusión de la muteína haD6 de IL-2 en el extremo N del heterodímero Fc dio como resultado una pérdida parcial de actividad relativa a haD6 libre en experimentos de proliferación de células pSTAT5 y T. Por el contrario, la fusión de haMut7D con el extremo C del heterodímero Fc con uno o dos conectores GGGGS (SEQ ID NO: 5) no alteró la potencia de haMut7D.

También se investigó la fusión de una muteína de IL-2 en el extremo C-terminal de un homodímero de Fc. Las PBMC totales se activaron en matraces de cultivo de tejidos T75 a 300 millones de células por 100 ml con 100 ng/ml de anti-CD3 (OKT3). El día 3 del cultivo, las células se lavaron 3 veces y reposaron en medio fresco durante 3 días. Las células se

estimularon a continuación con variantes de IL-2 a una titulación de dosis de 10x que oscilaba entre 1 pM y 10 nM a un volumen final de 50 µl. El nivel de fosforilación de STAT5 se midió usando el kit de amortiguador fosfuro de BD. En pocas palabras, se añadió 1 ml de amortiguador de fósforo BD lisado/fijo para detener la estimulación. Las células se fijaron durante 20 min a 37°C y se permeabilizaron con 1x amortiguador BD permeabilizado en hielo antes de teñido para CD4, CD25, FOXP3 y pSTAT5.

Como puede verse en la FIGURA 1, la bioactividad de las muteínas haMutlD y haMut7D no se alteró por fusión al extremo C-terminal de un homodímero Fc. Por lo tanto, la fusión entre el extremo N-terminal de IL-2 y C-terminal de Fc no comprometió la actividad agonista de las muteínas de IL-2, incluso en el contexto de un homodímero de IL-2 Fc. En estas construcciones, se usó la mutación C125A en lugar de C125S para una fabricación mejorada.

Ejemplo 3 Ajuste de la potencia de la muteína de IL-2 para conseguir un crecimiento Treg preferencial

El panel inicial de las muteínas de IL-2 contenía N88D solo o con 1 o 2 mutaciones adicionales que impactaban la señalización de IL-2R. Se diseñó un segundo panel de

muteínas, todas con mutaciones puntuales, con el objetivo de identificar muteínas con agonismo similar o ligeramente más potente que las de la serie N88D. Se identificó un panel de 24 mutaciones de señalización basadas en aminoácidos que interaccionaban con IL-2Rβ (estructura cristalina, código PDB-2B5I). Las sustituciones particulares se seleccionaron basándose en la disminución predicha de la energía libre de unión entre la muteína y la IL-2R. La energía libre de unión se calculó utilizando el algoritmo computacional EGAD (Laboratorio de Handel, Universidad de California en San Diego, EE. UU.). La energía libre de unión de un mutante se define como AAGmut = μ (AGmut-AGwt). Donde, μ (= 0.1, en general) es el factor de escala usado para normalizar los cambios predichos en la afinidad de unión para tener una pendiente de 1 cuando se compara con las energías experimentales (Pokala y Handel 2005). La energía libre de disociación (AG) se definió como la diferencia de energía entre el complejo (AGbound) y los estados libres (AGfree). La energía de disociación AGmut se calculó para cada sustitución.

Un panel de muteínas IL-2 con las siguientes sustituciones (H16E, H16Q, L19K, D20R, D20K, D20H, D20Y, M23H, D84K, D84H, S87Y, N88D, N88K, N88I, N88H, N88Y, V91N, V91K, V91H, V91R, I92H, E95K, E95R o E95I) se expresó como

fusiones C-terminales al heterodímero Fc. Estas construcciones también contenían las mutaciones haMut7 para una elevada afinidad de unión a CD25 (V69A, N71R, Q74P) y C125A para plegado eficiente.

Se comprobó que el panel era de potencia en el ensayo de fosforilación STAT5 de células T del Ejemplo 2 y se encontró que H16E, D84K, V91N, V91K y V91R tenían actividad menor que IL-2 de tipo natural y más de N88D (FIGURAS 2A-2B).

H16E, D84K, V91N, V91K y V91R poseían una actividad menor que IL-2 de tipo natural y más de N88D.

Las muteínas seleccionadas también se ensayaron en ensayos de crecimiento de células T y NK.

Para el ensayo de células T, las PBMC totales se activaron a 3 millones/ml con 100 ng de OKT3. El día 2, las células se lavaron 3 veces y reposaron en medio fresco durante 5 días. Las células se marcaron después con CFSE y se cultivaron adicionalmente en una placa de 24 pocillos a 0.5 millones/pocillo en medio que contenía IL-2 durante 7 días antes del análisis FACS. La proliferación de subconjuntos de células T se presenta en la FIGURA 3 como CFSE dilución (mediana CFSE fluorescencia).

Para el ensayo de células NK, se cultivaron células NK CD16+ clasificadas MACS en medio que contenía IL-2 durante 3 días a 0.1 millones/pocillo en placas de 96 pocillos. Se

añadieron 5 µCi ^{3}H-timidina a cada pocillo durante las últimas 18 horas de incubación. Los resultados se muestran en la FIGURA 4.

Los mutantes H16E, D84K, V91N, V91K y V91R eran capaces de estimular el crecimiento de Treg similar a WT IL-2, pero eran aproximadamente 10 veces menos potentes en otras células T (FIGURA 3) y aproximadamente 100% menos potentes en células NK 4).

Se diseñó un panel separado de proteínas de fusión IL-2 Fc en el que la distancia entre el heterodímero Fc y la muteína haMut7 (V69A, N71R, Q74P, C125A) se redujo mediante una serie de truncamientos individuales de aminoácidos.

Fc.haMut7 Fc...TQKSLSLSPGKGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 22)

Trunc1 Fc...TQKSLSLSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 23)

Trunc2 Fc...TQKSLSLS-STKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 24)

Trunc3 Fc...TQKSLSLS--TKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 25)

Trunc4 Fc...TQKSLSLS---KKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 26)

Trunc5 Fc...TQKSLSLS----KTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 27)

Trunc6 Fc...TQKSLSLS-----TQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 28)

Trunc7 Fc...TQKSLSLS------QLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 29)

Trunc8 Fc...TQKSLSL-------QLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (SEQ ID NO: 30)

Trunc1-Trunc4 poseía una potencia igual a la

construcción madre de longitud completa Fc.haMut7 medida por la fosforilación de STAT5 y por la proliferación de células T y NK como se describe para las Figs. 2, 3 y 4. Trunc5 y Trunc6 estimularon respuestas más débiles pero más fuertes que las estimuladas por la mutación N88D (haD y haMut7D) y muy similares a las estimuladas por V91K. Trunc7 era más débil que las muteínas N88D, y Trunc8 tenía muy poca actividad. Sin embargo, cuando se probaron en células NK, Trunc5 y Trunc6 fueron agonistas más fuertes que V91K, lo que indica que la selectividad Treg se logró más fácilmente con mutaciones de señalización que con impedimento estérico por un dominio Fc proximal.

Ejemplo 4 Mutaciones de afinidad de CD25 altas en el contexto de un homodímero de Fc

Las mutaciones que conferían alta afinidad de unión a CD25 se consideraron ventajosas porque aumentaron el tropismo para las células T CD25-altas y porque promovieron la asociación a largo plazo de CD25::IL-2-muteína y la señalización prolongada. Sin embargo, la reducción del número de mutaciones puede reducir el potencial de inmunogenicidad. Las muteínas N88D o V91K, con y sin las mutaciones de alta afinidad haMutl V69A y Q74P, se expresaron como fusiones al extremo C de un homodímero Fc y se compararon con respecto a la bioactividad. En los ensayos de estimulación con pSTAT5,

la homodimerización no tuvo efecto sobre la intensidad de la señal en relación con la muteína monomérica. La reversión de las mutaciones de alta afinidad V69A y Q74P tampoco afectó la señalización de pSTAT5. En ensayos de crecimiento de células T, las mutaciones de alta afinidad redujeron la actividad en células T CD4 convencionales y células T CD8, pero no en células T reguladoras (FIGURA 5). Las mutaciones de alta afinidad tampoco alteraron las respuestas proliferativas en células NK (FIGURA 6).

Para determinar si las mutaciones de alta afinidad afectaron las respuestas de células T in vivo, se administraron ratones humanizados (ratones NOD.SCID.II2rg-nulo reconstituidos con células madre hematopoyéticas humanas CD34+) con las proteínas de fusión de muteína IL-2 Fc y se monitorizó la expansión de Treg. Los ratones NOD.SCID.II2rg-null (NSG) de siete semanas de edad (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) se irradiaron (180 rad) y se reconstituyeron con 94,000 células madre hematopoyéticas CD34+ de hígado fetal humano. A las 21 semanas, los ratones se distribuyeron en 6 grupos basados en una distribución igual de quimerismo en porcentaje (determinada por citometría de flujo de PBL) y se les administraron 1 µg de inyecciones subcutáneas de las proteínas de fusión de Fc muteína indicadas o PBS el día 0 y el día 7. El día 11, las frecuencias de subconjuntos de

células T en sangre se determinaron por citometría de flujo. A la dosis baja de 1 µg por animal, las mutaciones de alta afinidad no mejoraron la expansión de Treg más allá de lo observado con las mutaciones N88D o V91K solamente (FIGURAS 7A-7B).

La expansión Treg fue selectiva en que FOXP3~CD4+ células T no aumentó en abundancia en relación con el total de leucocitos de sangre periférica (PBL), que incluye una mezcla de células B y T humanas, y las células mieloides de ratón. Además, a dosis más altas, las mutaciones de alta afinidad promovieron un aumento en las células T CD25+FOXP3", reduciendo así la selectividad de Treg. Por lo tanto, en el contexto del homodímero Fc, las mutaciones de alta afinidad no se consideraron necesarias para promover el crecimiento preferencial de Treg.

Fc.WT IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(C125A) (SEQ ID NO:16)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Fc.haMut1V91K IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V69A, Q74P, V91K, C125A) (SEQ ID NO:17)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLR
PRDLISNINKIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Fc.V91K (or Fc.IL-2(V91K)) IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91K, C125A) (SEQ ID NO:18)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISNINKIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Fc.haMut1N88D IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V69A, Q74P, N88D, C125A) (SEQ ID NO:19)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLR
PRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Fc.N88D (o Fc.IL-2(N88D)) IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88D, C125A) (SEQ ID NO:20)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

GGGGS

APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR
PRDLISDINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

Ejemplo 5 Asociación de CD25 de células prolongadas de muteínas IL-2 Fc

Un resultado inesperado de los estudios con ratón humanizado fue que, a pesar de su reducida capacidad de señalización, las muteínas indujeron un enriquecimiento Treg más robusto en relación con WT Fc IL-2. Se observó un mayor enriquecimiento de Treg y una regulación positiva de FOXP3 con respecto a la observada con WT Fc a una dosis de 1 µg/ratón (FIGURAS 7A-7B) ya una dosis inferior de 0.5 µg/ratón (FIGURA 8). Esta potencia aumentada in vivo puede haber resultado de un consumo reducido por las células T, haciendo más muteína IL-2 Fc disponible para señalización prolongada.

Los estudios de PK in vitro e in vivo fracasaron, sin embargo, para demostrar una persistencia significativamente incrementada de V91K Fc o N88D Fc en relación con WT Fc en sobrenadantes de cultivos de células T activadas o suero de ratones dosificados. Debido a que las fusiones de Fc portaron dos dominios de muteína de IL-2, el aumento del reciclado endosómico puede resultar en una asociación prolongada de la superficie celular debido a una mayor avidez para CD25. De hecho, se encontró que V91K Fc y N88D Fc persistieron más eficientemente que WT Fc en la superficie de células T activadas previamente tras una breve exposición de las

proteínas de fusión (FIGURAS 9A y 9B).

Las PBMC primarias se prestimularon durante dos días con 100 ng/ml de OKT3. Las células se recogieron, se lavaron cuatro veces y se dejaron reposar durante la noche en medio. Las células fueron entonces pulsadas con 400 µM de IL-2 Fc durante 30 minutos a 37°C. Después del pulso, las células se cosecharon para TO después de un lavado, o se lavaron tres veces más en 12 ml de medio caliente y se cultivaron durante cuatro horas. Para detectar la IL-2 Fc asociada a células, las células se tiñeron con anti-IgG-FITC humana (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) y anti-CD25-APC (FIGURA 9A).

La persistencia de la señalización de IL-2 con V91K Fc y N88D Fc con respecto a WT Fc se observó por inmunodetección intracelular de fosfo-STAT5 en los mismos puntos de tiempo. Fosfo-STAT5 MFI para FOXP3+ células T CD4+ se muestra (FIGURA 9B).

Ejemplo 6 Optimización de la secuencia de fusión

En estudios preclínicos en ratones, las muteínas IL-2 Fc mostraron una exposición diferencial cuando se compararon las concentraciones séricas de la molécula intacta con la de la porción Fc humana solamente, indicativa de la catabolita Fc humana circulante. Para optimizar la estabilidad in vivo y la farmacocinética de las muteínas IL-2 Fc, se caracterizaron modificaciones de la secuencia de fusión por su impacto en la

degradación protoeolítica de las muteínas IL-2 Fc en circulación sistémica y durante el reciclado a través del sistema reticuloendotelial. Las construcciones siguientes se evaluaron para la degradación proteolítica in vitro e in vivo.

(Ala_Ala)_G4S	...TQKSLSLSPGKGGGGSAPTSSSTKKTQLQ…	ha7N88D (SEQ ID NO: 31)
(N297G_delK)_G4S	...TQKSLSLSPG_GGGGSAPTSSSTKKTQLQ…	ha1V91K (SEQ ID NO: 32)
(N297G_KtoA)_AAPT	...TQKSLSLSPGA_____APTSSSTKKTQLQ…	ha1V91K (SEQ ID NO: 33)
(N297G_KtoA)_AAPA	...TQKSLSLSPGA_____APASSSTKKTQLQ…	ha1V91K (SEQ ID NO: 34)

La estabilidad se midió mediante inmunoensayos cuantitativos comparando las concentraciones a lo largo del tiempo de la Fc humana total con la de la muteína intacta de IL-2 Fc. La proteólisis de las muteínas IL-2 Fc se verificó por análisis de transferencia Western utilizando anticuerpos anti-IL-2 y anti-Fc humanos, seguido por inmunocaptura de catabolitos y caracterización por espectrometría de masas. La caracterización por espectrometría de masas de catabolitos de (Ala_Ala)_G4S a partir de muestras in vitro e in vivo identificó la L-terminal C-terminal del dominio Fc como un sitio de escisión proteolítica. La deleción o mutación de la lisina C-terminal del dominio Fc (N297G_delK)_G4S y (N297G_KtoA)_AAPT) dio como resultado una estabilidad in vitro prolongada en suero de ratón a 37°C en comparación con construcciones Fc con la lisina C-terminal ((Ala_Ala)_G4S). Esta estabilidad prolongada en el suero in vitro se tradujo

en una mayor exposición en ratones, medida por el área bajo la concentración de suero de muteína de IL-2 Fc con respecto al tiempo (AUC). Esta estabilidad prolongada de las muteínas IL-2 Fc que carecen de la Fc lisina C-terminal también se observó in vitro en suero de monos Cynomolgus y humanos. La mutación de Thr-3 de IL-2 a Ala ((N297G_KtoA)_AAPA) dio como resultado una disminución de la estabilidad in vitro a 37°C (en comparación con (N297G_KtoA) _AAPT) en suero de ratón y en incubaciones separadas con catepsina D y L. humanas recombinantes. Esta disminución de la estabilidad del suero in vitro se tradujo a menor exposición (AUC) en ratones in vivo para (N297G_KtoA)_AAPA en comparación con (N297G_KtoA)_AAPT. La caracterización de catabolitos de (N297G_KtoA)_AAPA de muestras in vitro e in vivo mediante espectrometría de masas identificó Lys8 y Lys9 del dominio de muteína de IL-2 como residuos susceptibles a proteólisis que no se observaron para muestras equivalentes de (N297G_KtoA)_AAPT. Disminución de la estabilidad a 37°C de (N297G_KtoA)_AAPA a la de (N297G_KtoA)_AAPT también se observó in vitro en suero de monos Cynomolgus y humanos.

Debido a la importancia de la glicosilación en esta región y potencialmente mejorar la capacidad de fabricación de la proteína de fusión, se alteraron las secuencias de fusión para promover la glicosilación unida a N más que a O,

como sigue.

Original

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91K,C125A) TQKSLSLSPGGGGGSAPTSSSTKKTQLQ (SEQ ID NO: 32)

Alterada

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(T3N,V91K,C125A) TQKSLSLSPGGGGGSAPNSSSTKKTQLQ (SEQ ID NO: 35)

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(T3N,S5T,V91K,C125A) TQKSLSLSPGGGGGSAPNSTSTKKTQLQ (SEQ ID NO: 36)

IgG1Fc(N297G_delK)::GGNGT::huIL-2(T3A,V91K,C125A) TQKSLSLSPGGGNGTAPASSSTKKTQLQ n(SEQ ID NO: 37)

IgG1Fc(N297G_delK)::YGNGT::huIL-2(T3A,V91K,C125A) TQKSLSLSPGYGNGTAPASSSTKKTQLQ (SEQ ID NO: 38)

Ejemplo 7 Determinación de PK/PD de mono Cynomolgus

Las terapias de estímulo inmune IL-2 estándar requieren días libres, libres de fármacos (sin exposición) entre los ciclos de dosificación para evitar efectos secundarios indeseables. Por el contrario, las terapias de expansión o estimulación de Treg pueden requerir una exposición prolongada con niveles de fármaco sostenidos (Cmin sérico) suficiente para la estimulación con Treg pero con exposiciones máximas (Cmax sérica) por debajo de los niveles de fármaco que conducen a la activación inmune. Este ejemplo demuestra estrategias de dosificación de muteínas prolongadas de vida media en monos Cynomolgus para cobertura de objetivo extendida (Cmin sérica) manteniendo al mismo tiempo exposiciones máximas (Cmax sérica) por debajo de los niveles de fármacos que se consideran necesarios para la activación inmunitaria

proinflamatoria.

Los monos Cynomolgus se dosifican con V91K Fc (IgGlFc (N297G_delK)::G4S::hul L-2 (V91K, C125A) en cuatro grupos (AD), con tres grupos (AC) dosificados subcutáneamente y un grupo (D) dosificados por vía intravenosa. Para cada grupo, se dosifican cuatro monos Cynomolgus machos biológicamente inocuos según la estrategia de dosificación descrita a continuación. La dosificación subcutánea de las muteínas extendidas de la vida media puede permitir una mayor absorción linfática, lo que resulta en una exposición máxima más baja (Cmax sérica) y/o una respuesta farmacológica más robusta (expansión Treg). La estrategia de dosificación para el grupo A consta de tres dosis consecutivas de 10 microgramos por kilogramo en los días 0, 2 y 4 para el ciclo 1 y 10 microgramos por kilogramo en el día 14, permitiendo una cobertura prolongada del objetivo similar a una dosis inicial más alta de 50 microgramos por kilogramo. manteniendo una menor exposición máxima (Cmax). La estrategia de dosificación para el grupo B es de 50 microgramos por kilogramo dosificado el día 0 y 14 para la comparación con el grupo A. La estrategia de dosificación para el grupo C es de 50 microgramos por kilogramo dosificado en el día 0 y 28. Permitir la determinación de si la cobertura mínima se requiere para mantener el enriquecimiento de Treg o si un día

libre de drogas es beneficioso entre los ciclos de dosificación. La estrategia de dosificación para el brazo dosificador intravenoso grupo D es de 50 microgramos por kilogramo dosificado el día 0, lo que permite una comparación de las exposiciones máximas (Cmax) y diferencias de enriquecimiento Treg con la de la dosificación subcutánea.

Farmacocinética (inmunoensayo cuantitativo para la molécula intacta y Fc humano total), anticuerpos anti-fármaco, CD25 soluble en hundimiento y citoquinas séricas (IL-Iβ, TN F-α, IFN-γ, IL-10, IL-5, IL-4, e IL-13) se miden en los siguientes puntos de tiempo para cada grupo de dosis especificado:

Grupo A: predosis (primer ciclo, dosis 1), 48 (pre-dosis primer ciclo, dosis 2), 96 (pre-dosis primer ciclo, dosis 3), 100, 104, 120, 168, 216, 264, 336 (segundo ciclo previo a la dosificación), 340, 344, 360, 408, 456, 504, 576, 672, 744, 840 y 1008 horas.

Grupo B: predosis (primer ciclo), 4, 8, 24, 72, 120, 168, 240, 336 (segundo ciclo de predosis), 340, 344, 360, 408, 456, 504, 576, 672, 744, 840 y 1008 horas.

Grupo C: predosis (primer ciclo), 4, 8, 24, 72, 120, 168, 240, 336, 408, 504, 672 (segundo ciclo de predosis), 676, 680, 696, 744, 792, 840, 912, 1008, 1080 y 1176 horas.

Grupo D: predosis (primer ciclo), 0.25, 1, 4, 8, 24, 72,

120, 168, 240, 336, 408, 504 y 672 horas. Se mide la farmacodinámica (inmunoflotipificación y enumeración de Tregs de sangre periférica, células T CD4 y CD8 no reguladoras y células NK) en los siguientes puntos de tiempo para cada grupo de dosis especificado:

Grupo A: pre-dosis (primer ciclo, dosis 1), 96 (pre-dosis primer ciclo, dosis 3), 168, 336 (pre-dosis segundo ciclo), 456 y 576 horas.

Grupo B: predosis (primer ciclo), 120, 240, 336 (segundo ciclo de predosis), 456 y 576 horas.

Grupo C: predosis (primer ciclo), 120, 240, 672 (segundo ciclo de predosis), 792 y 912 horas.

Grupo D: pre-dosis (primer ciclo), 120 y 240 horas.

La hematología y la química clínica se evalúan para todos los animales y grupos de dosis predosis y 24 horas después de la dosis inicial por grupo de dosis. Se evalúan los siguientes parámetros.

Hematología:

- recuento de leucocitos (diferencial total y absoluto)
- recuento de eritrocitos
- Hemoglobina
- Hematocrito
- hemoglobina corpuscular media, volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular media

(calculada)

- reticulocitos absolutos
- recuento de plaquetas
- morfología de las células sanguíneas
- ancho de distribución de glóbulos rojos
- volumen medio de plaquetas

Química clínica:

- fosfatasa alcalina
- bilirrubina total (con bilirrubina directa si la bilirrubina total supera 1 mg/dl)
- aspartato aminotransferasa
- alanina aminotransferasa
- gamma glutamil transferasa
- nitrógeno ureico
- Creatinina
- proteína total
- Albúmina
- globulina y relación A/G (albúmina/globulina) (calculada)
- Glucosa
- colesterol total
- Triglicéridos
- electrolitos (sodio, potasio, cloruro)
- Calcio

- Fósforo

Ejemplo 8 Fc IgG1 aglicosilado

Los anticuerpos IgG de origen natural poseen un sitio de glicosilación en el dominio constante 2 de la cadena pesada (CH2). Por ejemplo, los anticuerpos IgG1 humanos tienen un sitio de glicosilación situado en la posición Asn297 (numeración UE). Hasta la fecha, las estrategias para producir anticuerpos aglicosilados implican sustituir el residuo de Asn por un aminoácido que se asemeja a Asn en términos de propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, Gin) o con un resto de Ala que imita la cadena lateral de Asn sin los grupos polares. Este Ejemplo demuestra los beneficios de sustituir Asn por Glicina (N297G). N297G Fc son moléculas aglcosiladas con mejores propiedades biofísicas y atributos de fabricación (por ejemplo, recuperación durante la purificación).

El examen de múltiples estructuras cristalinas conocidas de fragmentos Fc e anticuerpos IgG reveló una flexibilidad conformacional considerable alrededor del segmento de bucle glicosilado, particularmente en la posición Asn297 que está glicosilada. En muchas de las estructuras cristalinas conocidas, Asn297 adaptó los ángulos diédricos de la columna vertebral positiva. Gly tiene alta propensión a adaptar el ángulo diédrico de la columna vertebral positiva debido a la

falta de átomos de la cadena lateral. Por lo tanto, basándose en esta razón de conformación y estructura, Gly puede ser un mejor reemplazo para Asn que N297Q o N297A.

Mutar Asn297 con Gly conduce a moléculas aglcosiladas con una recuperación (o eficiencia) mucho mejorada en el proceso de purificación y propiedades biofísicas. Por ejemplo, el porcentaje de recuperación (rendimiento final) del conjunto de proteína A fue del 82.6% para la mutación N297G, comparado con el 45.6% para N297Q y el 39,6% para N297A. SPHP análisis de la columna reveló el menor porcentaje de recuperación de los mutantes N297Q y N297A se debió a un pico de cola, lo que indica la agregación de alto peso molecular y/o especies no plegadas. Este resultado se confirmó nuevamente en una escala mayor de 2L.

En la industria biofarmacéutica, se evalúan las moléculas con potencial necesidad de producción a gran escala, por ejemplo, el potencial para ser vendido como un fármaco, para una serie de atributos para mitigar el riesgo de que la molécula no sea susceptible de producción y purificación a gran escala. En las evaluaciones de la manufacturabilidad, N297G reveló robustez a cambios de pH. N297G no tenía ningún problema de agregación; mientras que N297Q y N297A tuvieron 20% y 10% de aumento en la agregación, respectivamente. Aunque N297G tenía mejores atributos de

fabricación, fue similar a N297Q y N297A en todos los ensayos funcionales en los que se probó. Por ejemplo, en los ensayos de ADCC, N297G carecía de citotoxicidad similar a N297Q y N297A.

Ejemplo 9 Fc IgG1 aglicosilada estabilizada

Este Ejemplo describe un método para mejorar la estabilidad de los armazones de anticuerpos IgG mediante la introducción de enlace(s) disulfuro modificado(s). Los anticuerpos IgG de origen natural son moléculas estables. Sin embargo, para algunas aplicaciones terapéuticas, puede ser necesario realizar mutaciones o crear moléculas aglicosiladas. Por ejemplo, se pueden usar moléculas de IgG aglicosiladas en indicaciones terapéuticas en las que existe la necesidad de evitar ADCC y de unión a receptores Fcgamma. Sin embargo, la IgG1 aglicosilada tiene una temperatura de fusión mucho más baja (la temperatura de fusión del dominio CH2 disminuye en aproximadamente 10°C, 70°C a 60°C) que la IgG1 glicosilada. La temperatura de fusión inferior observada afecta negativamente a diversas propiedades biofísicas de la IgG1 aglicosilada. Por ejemplo, la IgG1 aglicosilada tiene un nivel de agregación aumentado a pH bajo en comparación con IgG1 glicosilada.

Con el fin de producir por ingeniería enlaces disulfuro, un método basado en la estructura que implica el cálculo de

distancia entre los átomos C-alfa se utilizó inicialmente para identificar 54 pares de residuos en la región Fc para la mutación de Cys. Estos 54 sitios se redujeron adicionalmente hasta 4 pares de residuos (V259C-L306C, R292C-V302C, A287C-L306C y V323C-I332C). Los criterios utilizados incluyeron (i) posiciones dentro del dominio CH2, (ii) alejamiento de bucles, giros y carbohidratos, (iii) alejamiento del receptor Fcgamma y sitios de interacción FcRn, (iv) accesibilidad al disolvente (posiciones enterradas preferidas), etc.

Las sustituciones de cisteína apareadas se crearon en el contexto del N297G Fc aglicosilado. El análisis de cartografía de péptidos no reducido reveló que tres de los cuatro sitios de ingeniería formaron un enlace disulfuro como se esperaba y diseñado en ese contexto. La mutación V259C-L306C no formó enlaces disulfuro correctamente y condujo a un emparejamiento erróneo con el disulfuro nativo ya presente en el dominio CH2. Los otros tres diseños, R292C-V302C, A287C-L306C y V323C-I332C, formaron enlace disulfuro correctamente como se predijo y diseñado. La adición del enlace disulfuro a la mutación N297G condujo a una mejora de aproximadamente 15°C de la estabilidad térmica sobre la mutación N297G sola. De las variantes de disulfuro R292C-V302C, A287C-L306C y V323C-I332C, R292C-V302C y A287C-L306C tenían buena farmacocinética cuando se administraron a ratas (ti/2 de once

días y nueve días, respectivamente). Esto contrasta con el perfil farmacocinético observado en ratas para el enlace disulfuro del dominio CH2 previamente publicado (Gong et al., J. Biol. Chem. 2009 284: 14203-1442), que tenía un $t_{1/2}$ de cinco días.

Producir por ingeniería un enlace disulfuro en el dominio CH2 mejora la estabilidad de la molécula aglicosilada al igual que las moléculas de IgG1 glicosiladas (mejora de 10° a 15°C en la temperatura de fusión según se determina mediante Calorimetría de Escaneo Diferencial). Los sitios modificados aquí descritos no conducen a la codificación de disulfuro y los disulfuros se forman como se predijo en aproximadamente el 100% de la población. Más importante aún, a diferencia del sitio de enlace disulfuro publicado en el dominio CH2, los enlaces disulfuro descritos en la presente no afectan a la PK de rata.

Ejemplo 10

Los efectos de las mutaciones V91K y N88D en las respuestas en células T y NK de monos Cynomolgus y humanos se compararon in vitro. En presencia de CD25 (células T CD4+ CD25+ cerradas en la sangre entera pSTAT5 respuestas), el efecto de la mutación V91K en Cynomolgus IL-2Rβ señalización fue insignificante en comparación con su actividad reducida en IL-2R humana. Sin embargo, en ausencia de CD25 (ambas células

T bloqueadas CD25 en respuestas de pSTAT5 de sangre entera y proliferación de células NK), la mutación V91K redujo sustancialmente la señalización de IL-2R de Cynomolgus. Por el contrario, N88D Fc muestra una reducción de la señalización en CD25+ células T en Cynomolgus sangre entera que es más similar al efecto de señalización de V91K Fc en células T en sangre humana. Los datos in vitro resumidos en la Tabla 2 sugieren que la ventana terapéutica observada con el agonista más débil, N88D Fc, en monos Cynomolgus será predictiva de los efectos de V91K Fc en sujetos humanos.

Tabla 2. Resumen de los efectos de las mutaciones V91K o N88D sobre las respuestas in vitro de células humanas y cyno

	pSTAT5 de Sangre Completa		Proliferación de Células NK
	Células T CD25+	Células T CD25-	
V91K en cyno	Ø	↓	↓
V91K en humano	↓	↓↓	↓↓
N88D en cyno	↓	↓↓	↓↓
N88D en humano	↓↓	↓↓	↓↓↓

Ejemplo 11

Se realizaron dos estudios in vivo en monos Cynomolgus. El primer estudio de mono de Cynomolgus fue diseñado para comparar intervalos de dos semanas y cuatro semanas de dosificación de V91K Fc para determinar si una farmacocinética (PK) completa y/o farmacodinámica (PD) alteró la magnitud de la respuesta a una segunda dosis (FIGURA 10A y 10B). Se utilizó una primera dosis, prevista para dar una

fuerte respuesta de Treg (50 µg/kg), y una segunda dosis, para explorar los límites inferiores de la ventana terapéutica (10 µg/kg). Debido a que no se sabía si 10 µg/kg era demasiado bajo, se dieron dosis en los Días 1, 3 y 5 para aumentar la probabilidad de una respuesta. Este régimen de dosificación dio la misma exposición después del Día 5 que se alcanzó con la dosis única de 50 µg/kg subcutánea (SC), pero con una C-máx. También se incluyó un grupo intravenoso (IV) de 50 µg/kg para investigar las diferencias potenciales en la DP, dependiendo de la mayor exposición a los fármacos en los compartimentos linfáticos versus hematológicos. Los resultados de este estudio establecieron que cada uno de los niveles de dosis indujo una fuerte respuesta de crecimiento de Treg sin eventos adversos (AE) o crecimiento de Teff o NK, y que las respuestas a una segunda dosis a los días 14 o 28 eran equivalentes.

Tabla 3. Diseño del estudio para el primer estudio de mono Cynomolgus

Grupo	# de Animales	Dosificación (días)	Dosis Fc.V91K
1	4	1, 3, 5, 15	10 µg/kg SC
2	4	1, 15	50 µg/kg SC

3	4	1, 29	50 µg/kg SC
4	4	1	50 µg/kg IV

El segundo estudio de mono Cynomolgus fue diseñado para explorar los márgenes de la ventana terapéutica con dosis de V91K Fc de 1, 3, 100, 200 µg/kg (SC) y compararlo con el agonista FC más débil. N88D a dosis de 3, 10, 100, 200 µg/kg (SC) y P OLEU KIN® a 3, 10, 30, 100 µg/kg (SC QDx5). Las dosis de PROLEUKIN® se seleccionaron basándose en estudios de primates humanos y no humanos publicados (Hartemann et al., 2013, Lancet Diabetes Endocrin 1: 295-305, Saadoun et al., 2011, NEJM 365: 2067-77, Aoyama et al., 2012, Am J Transplantation 12: 2532-37) QDx5 para imitar los ensayos clínicos de IL-2 de dosis bajas en la vasculitis del HCV y la diabetes tipo 1 (T1D).

Tabla 4 Diseño del estudio para el segundo estudio de mono Cynomolgus

Grupo	# de animales	Artículo de Prueba	1er ciclo de tratamiento Día de tratamiento:	2do ciclo de tratamiento Día de tratamiento:

			dosis (SC)	dosis (SC)
1	4	PROLEUKIN	1-5 días: 3 µl/kg	14-18 días: 30 µl/kg
2	4	PROLEUKIN	1-5 días: 10 µl/kg	14-18 días: 100 µl/kg
3	4	Fc.V91K	Día 1: 1 µl/kg	Día 14: 100 µl/kg
4	4	Fc.V91K	Día 1: 3 µl/kg	Día 14: 200 µl/kg
5	4	Fc.N88D	Día 1: 3 µl/kg	Día 14: 100 µl/kg
6	4	Fc.N88D	Día 1: 10 µl/kg	Día 14: 200 µl/kg

En las FIGURAS 11A-11F se muestra la cinética de las respuestas celulares, la temperatura corporal y la CRP sérica. La línea de tiempo en el eje x comienza con el Día 0 en lugar del Día 1 como el día de la primera dosis.

En combinación, los dos estudios de mono de Cynomolgus demostraron que las muteínas de IL-2 indujeron un mayor enriquecimiento de Treg con una ventana terapéutica más amplia que la conseguida con PROLEUKIN ® (FIGURA 12A y B). Con PROLEUKIN ®, el enriquecimiento de Treg fue paralelo al crecimiento de NK y eosinófilos. Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, el crecimiento de eosinófilos es una respuesta bien conocida a la terapia con IL-2 y es probablemente un resultado de la IL-5 inducida por IL-2 a partir de células linfoides innatas CD25+. CD4 y CD8 Teff crecimiento se produjo en dosis que aumentaron Tregs a 25-35% de las células T CD4. Por el contrario, V91K Fc y N88D Fc inducida Treg crecimiento con mayor selectividad sobre las

células NK y eosinófilos, y las dosis que promovieron Teff crecimiento fueron superiores a los que enriquecieron Treg a > 40% de las células T CD4.

En ensayos clínicos de dosis bajas de IL-2 reportados en la literatura, los primeros EAs que ocurrieron fueron síntomas similares a la gripe y fiebre. Así, además de comparar ventanas terapéuticas, un objetivo de este estudio fue descubrir un biomarcador que precedió a la fiebre. Como se muestra en la FIGURA 12C, con las dos dosis más altas de PROLEUKIN®, se encontró que los niveles de CRP eran paralelos a la temperatura corporal. Con V91K Fc, se detectó una elevación moderada de la temperatura corporal a la dosis más alta, ya la siguiente dosis inferior se observó un pequeño incremento en la PCR. Por lo tanto, la CRP puede usarse para monitorizar la respuesta de un sujeto al tratamiento con una molécula de la presente invención y/o para definir el límite superior de la escalada de dosis en un paciente.

También se observaron ciertas toxicidades en los animales tratados con PROLEUKIN®, que eran menos pronunciados o no estaban presentes en los animales tratados con V91K Fc o N88D Fc (FIGURA 12D). Se encontró que los niveles de plaquetas, neutrófilos y albúmina se redujeron mediante el tratamiento con PROLEUKIN®, mientras que las dosis de FcV91K o N88D Fc que resultaron en un enriquecimiento de Treg

similar o mayor produjeron reducciones, o ninguna, en estos parámetros. En conjunto, estos datos indican que se espera que la ventana terapéutica para el tratamiento de pacientes con FcV91K-o N88D Fc sea significativamente mayor que con PROLEUKIN®.

Ejemplo 12

En los puntos de tiempo seleccionados, los sueros del primer estudio de Cynomolgus del Ejemplo 11 se ensayaron para anticuerpos anti-fármaco (ADA) (FIGURA 13). Se muestran los datos de señal/ruido de ADA para muestras en las que la especificidad de V91K Fc fue confirmada por la competencia. Los puntos de tiempo en los que se analizó ADA se muestran con líneas verticales por encima del eje x. En el grupo 1, un animal generó ADA por lo menos quince días después de la última dosis, en el grupo 2, ningún animal dio positivo en ADA y en el grupo 3, ADA apareció consistentemente en tres animales quince o más días después de la primera dosis. Tras la dosificación repetida de los Grupos 1 y 2 con 50 µg/kg en el Día 162, ningún animal adicional resultó positivo para ADA cuatro semanas más tarde (día 190). Los dos animales del Grupo 3 que generaron las señales de ADA más fuertes (210, 212) mostraron una respuesta de DP reducida, consistente con una C-max reducida observada después de la segunda dosis en estos animales. Ningún animal en un cuarto grupo (50 µg/kg

IV) dio positivo en ADA. ADA fueron específicos tanto para los dominios IL-2 como Fc, lo que podría esperarse debido a diferencias de ocho aminoácidos entre IL-2 de Cynomolgus y IL-2 humana (V91K, C125A). La actividad neutralizante de la ADA no se probó.

Ejemplo 13

Este ejemplo ilustra que los principios de la presente invención se pueden usar para diseñar e identificar muteínas de IL-2 que inducen la señalización de IL-2R a un nivel deseado.

Para descubrir las mutaciones de IL-2 que atenúan parcialmente la unión de IL-2Rβ y la fuerza de señalización de IL-2R, se aplicó un algoritmo computacional para determinar el grado en que las mutaciones de IL-2 disminuyen la energía de asociación entre IL-2 e IL-2Rβ. La estructura de IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc (ID PDB: 2B5I (Wang et al., 2005, Science 310 (5751): 1159-63)) se utilizó como entrada a algoritmos computacionales para recomiendan sesenta y cuatro variantes basadas en cálculos de energía computacional guiados por estructuras. En resumen, las etapas implican (i) preparar la estructura de IL-2 en complejo con sus receptores para los cálculos de energía, (ii) identificar los residuos de interfaz en el límite de IL-2:IL-2Rβ para la mutación a los otros diecinueve naturalmente (iii) realizar cálculos de

energía mutacional usando dos algoritmos computacionales diferentes, y (iv) seleccionar muteínas usando criterios que aprovechan los valores energéticos calculados, la conformación de aminoácidos y la experiencia y conocimiento previos.

La estructura IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc se preparó mediante la deleción de todas las moléculas de agua, la generación de coordenadas de los átomos faltantes y la minimización de la energía de la estructura compleja en un campo de fuerza modelo de disolvente implícito (GBIM) CHARMm. Los pasos anteriores se realizaron en el software Discovery Studio de ACCELRYS® (BIOVIA, San Diego, CA).

Los siguientes residuos de IL-2 en la interfaz IL-2:IL-2Rβ se identificaron a partir de la estructura compleja y se eligieron para cálculos de mutagénesis in silico: L12, Q.13, E15, H16, L19, D20, M23, R81, D84, S87, N88, V91, 192, L94 y E95. La mutagénesis in silico se realizó utilizando la "energía de mutación calculada (enlace)" protocolo de Discovery Studio software. Este protocolo calcula el cambio en la energía libre de unión, ΔΔGenlace (es decir,[Energía libre de unión de IL-2 mutante a IL-2R]-[energía libre de unión de IL-2 de tipo natural a IL-2R]). Los valores de ΔΔGenlace se calcularon en un modelo de disolvente implícito (Nacimiento Generalizado con Membrana Implícita). La

numeración de residuos dentro de cada muteína es relativa a la secuencia de IL-2 humana de tipo natural (SEQ ID NO: 1):

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

Todos los residuos de IL-2 seleccionados se mutaron a los diecinueve aminoácidos que conducen a 299 variantes de sustitución de aminoácidos individuales. AAGenlace para cada una de estas variantes se calculó como se ha descrito anteriormente. El AAGenlace calculado se reporta en la FIGURA 14. Las variantes se seleccionaron de tal manera que la mutación seleccionada conduce a un valor de AAGenlace > 1.5 kcal/mol y no introduce un residuo de prolina. Para aumentar la diversidad, para posiciones en las que ninguna mutación

condujo a AAGenlace > 1-5 kcal/mol (por ejemplo, L12), las mutaciones se seleccionaron con unión AAG > 1-0 kcal/mol.

La estructura de IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc se preparó mediante la deleción de todas las moléculas de agua de la estructura, generando coordenadas de los átomos faltantes y minimizando la estructura utilizando el campo de fuerza OPLS 2005 (Banks et al., 2005, J Comp Chem 26: 1752). Los pasos anteriores se realizaron en el programa BIOLUM INATE® (Schrodinger, New York, NY).

Los siguientes residuos de IL-2 en la interfaz IL-2:IL-2Rβ se identificaron a partir de la estructura compleja y se eligieron para cálculos de mutagénesis in silico: L12, Q.13, E15, H16, L19, D20, M23, R81, D84, S87, N88, V91, 192, L94, E95. La mutagénesis in silico se realizó usando la función de "Residude Scanning" de BIOLUMINATE. La unión AAG calculada se describe en la FIGURA 15.

Utilizando la unión AAGenlace predicha, las variantes se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios: la mutación seleccionada no introduce una residencia de prolina; la mutación seleccionada ya no era recomendada por el software Discovery Studio; la mutación seleccionada conduce a un valor de AAGenlace > 10 kcal/mol; la mutación seleccionada no introduce un residuo de histidina (los valores de AAGenlace calculados para la mutación a los residuos de

histidina por BIOLUMINATE® resultaron ser poco fiables).

Las mutaciones D20E, V91D e I92W fueron nuevas variantes sugeridas por BIOLUMINATE ® y se agregaron a la lista de cincuenta y siete variantes recomendadas por el software Discovery Studio. Las variantes L12K, L12Q, L19R y L19N también se incluyeron en el análisis final, dando como resultado la siguiente lista: D20A, D20E, D20F, D20G, D20W, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, L12E, L19A, L19D, L19E, L19G, L19A, E15A, E15G, E15S, E95G, H16A, H16D, H16G, H16K, H16M, H16N, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, I92K, L9N, L19R, L19S, L19T, L19V, M23R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, Q13G, R81A, R81G, R81S, R81T, S87R, V91D, V91E, V91G, V91K y V91S. Todas las muteínas de IL-2 contenían también la mutación C125A para mejorar la manufacturabilidad.

Se ensayó un grupo de sesenta y seis muteínas de IL-2 fusionadas al extremo C-terminal de IgGl Fc (N297G), separado por un engarce G4S, para la estimulación con IL-2Rβ en células T humanas pre-activadas y reposadas (FIGURAS 16A-16B). Como se muestra en la FIGURA 16A, 33 pM fue una concentración subóptima para todas las muteínas, por lo tanto la actividad de las muteínas se clasificó en función de la pSTAT5 MFI a esta concentración. Esta clasificación se muestra en la FIGURA 16B para dos donantes de PBMC. Debido a

que Treg responde preferiblemente a tales muteínas de IL-2 atenuadas, como se muestra anteriormente, este panel puede usarse para definir los límites superior e inferior de la señalización de IL-2Rβ que dan como resultado una selectividad Treg óptima.

Ejemplo 14

A partir de los datos de señalización pSTAT5 iniciales obtenidos con las fracciones sobrenadantes, se seleccionó un panel más pequeño de constructos para su expresión, purificación y evaluación posterior. Cada una de estas moléculas comprendía muteína enlazadora-IL-2 de IL-2 Fc-G4S, en la que cada muteína comprendía C125A y una de las siguientes mutaciones: D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, H16D, H16G, H16K, H16R, H16T, N91, N91, V91S, V91G, V91K, V91S, o ninguna mutación adicional ("WT"). Estas moléculas purificadas se ensayaron en cuanto a su capacidad para activar la fosforilación de STAT5 en células T humanas preestimuladas y reposadas (FIGURA 17). Las muteínas IL-2 Fc también se ensayaron en cuanto a su capacidad para estimular la proliferación de subconjuntos de células T y para aumentar la expresión de FOXP3 (FIGURAS 18A-18D) y para su capacidad para estimular la proliferación de células NK (FIGURA 19).

Las muteínas IL-2 Fc se ensayaron en cuanto a su capacidad para unirse a CD25 (IL-2Rα) sobre la superficie de

las células T y permanecer unidas a la superficie celular CD25 en varios puntos temporales (FIGURAS 20A-20B). El grado en el que las muteínas IL-2 Fc estimulaban la fosforilación de STAT5 en células T (FIGURA 17) presentaba una alta correlación negativa con la retención de la superficie celular (r =-0.87), indicando que la velocidad de internalización por señalización a través de IL-2Rβγ fue estrechamente ligado a la potencia del agonismo del receptor.

En un experimento paralelo, la persistencia de la señalización pSTAT5 se observó por inmunodetección intracelular de fosfato-STATS en diferentes momentos. Phospho-STATS MFI para FOXP3+ CD25+ CD4+ células T se muestra en la FIGURA 21. Estos resultados demostraron que ciertas muteínas con intensidad de señalización intermedia eran más eficaces que WT Fc IL-2 en el mantenimiento de la señalización de pSTAT5 en momentos posteriores (por ejemplo, H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, V91S). Con la excepción de la muteína antagonista (D20W), la retención de señalización de IL-2R tendió a correlacionarse con la retención de la superficie celular; sin embargo, ciertas muteínas débiles que exhibían una alta retención superficial no eran las más eficaces para mantener la señalización de IL-2R (por ejemplo, D20G y D20T) (FIGURA 22).

Para determinar cómo diferentes muteínas de IL-2 Fc aumentaron la frecuencia de Treg in vivo, se administraron ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos cuatro meses antes con células madre hematopoyéticas CD34+) con las muteínas indicadas y se midió el enriquecimiento de Treg en sangre en el día cuatro (FIGURAS 23A-23B). Se encontró que el grado de enriquecimiento de Treg correlacionaba más estrechamente con la capacidad para suministrar una señal extendida de pSTAT5 (FIGURA 23B), y las sustituciones en la posición V91 eran particularmente eficaces en el enriquecimiento de Treg in vivo y aumentando la retención de señalización de IL-2R in vitro.

Ejemplo 15

Se generó una serie de anticuerpos anti-IL-2 humanos humanos en ratones XENOMOUSE® (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) y se seleccionaron en base a su capacidad para unir IL-2 de mono humano y Cynomolgus en un ensayo ELISA ensayo. Sus secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos de dominio variable de cadena ligera y pesada se muestran en las FIGURAS 26-29.

Estos anticuerpos se examinaron en cuanto a su capacidad para inhibir las respuestas de IL-2 mediante células DERL-2 (receptor α/β/γ de IL-2 positivo) y por células NKL (receptor α/β/γ de IL-2 positivo). Los anticuerpos que exhibieron una alta actividad inhibitoria frente a células DERL2 y actividad

moderada a baja en células NKL se seleccionaron para análisis posterior. Los clones se secuenciaron para eliminar los clones hermanos y aquellos mAb que serían más difíciles de fabricar satisfactoriamente. Se realizaron estudios de inhibición cruzada de unión y se encontró que los anticuerpos caían en ocho recipientes. Los anticuerpos ensayados XENOMOUSE® caían todos en los recipientes A, B, C, D, E y E.1. Se encontró que los anticuerpos en los recipientes B, C, E y E.1 interfieren con la unión de IL-2 humana a IL2Ra humana, mientras que los anticuerpos en los recipientes A y D no. Bin F se definió por un anticuerpo de control cuya unión a IL-2 humana no impide que la citoquina se una al receptor a de IL-2 y Bin G se define por el anticuerpo de control 5344.111 (Cat. No. 555051, BD Biosciences, San José, CA). Ninguno de los anticuerpos XENOMOUSE® analizados cayó en Bin F o G.

Los parámetros cinéticos K_D, k_{on} y k_{diS} también se definieron para cada uno de los anticuerpos usando el análisis BIACORE® (GE Healthcare Bio-Sciences, Pittsburgh, PA). Se seleccionó un subconjunto de treinta y seis anticuerpos para representar una diversidad de clones, incluyendo representantes de todos los Bins y una gama de valores de K_D y k_{dis}. Se encontró que todos estos clones inhibían la señalización de IL-2 en linfocitos de sangre

entera humana, generalmente con mayores valores de IC50 en células T reguladoras (Treg) que en células T CD4 no Treg (nTr), células T CD8 (CD8) (NK) (donde un IC50 más alto indica una inhibición menos eficaz).

Los treinta y seis anticuerpos se ensayaron a continuación como parte de un complejo inmunitario anti IL-2/hIL-2 (a una relación molar 1:2 de anticuerpo: hIL-2) en ratones NSG SCID/Hu reconstituidos con células madre humanas por su capacidad para expandir las células Treg vs nTr, NK y CD8 en comparación con la IL-2 de tipo natural de dosis baja. Fc, una muteína modelo IL-2 N88D.Fc, 5344.111 complejos anti-IL-2/hlL-2 humanos de ratón y ratones de control tratados con PBS. Se usaron las relaciones Treg/NK y Tr/nTr para evaluar la capacidad relativa de los anticuerpos XENOMOUSE® para expandir selectivamente Treg frente a células efectoras (las relaciones se normalizaron a los valores observados para ratones tratados con PBS para permitir la comparabilidad entre y entre los varios para analizar todos los anticuerpos). Doce de los anticuerpos realizados, así como o mejor que los controles de 5344.111/IL-2. Sus propiedades se enumeran en la Tabla 5 y se muestran en la FIGURA 30.

Tabla 5

		Hu WB pSTAT5 IC_{50} vs			
Anticuerpo	Bin	Treg	No Treg	CD8	NK

			CD4		
9B10	A	200	38	23	79
14G7	B	61	64	44	54
26C12	B	302	224	283	370
26H7	B	25	22	16	259
2H11	B	106	42	49	18
9D6	B	29	21	16	23
18F3	C	42	25	21	181
2C3	D	184	132	79	152
8F10	D	158	30	20	24
14D7	E	668	244	144	293
21F8	E	61	64	44	54
22B9	E.1	813	137	276	-

Tabla 6: Propiedades cinéticas de Anticuerpos Anti-IL-2

ID Anti-cuerpo	Isotipo	Línea germinal VH	HC CDR3	Línea germinal VL	Epítopo Bin	-KD humano	-KD cyno
14D7	G2	VH4|4-31/D7|7-27|RF3/JH3	DWGR----------DAFDI	VK1|O12/JK1	E	300 pM	140 pM
14G7	G4	VH5|5-51/D4|4-23|RF2/JH6	HRGGRS----------YYYGMDV	VK1|O18/JK3	B	280 pM	130 pM
18F3	G4	VH4|4-31/D3|3-3|RF1/JH4	EGRFGE----------LGSYYFDY	VL3|3p/JL2	C	50 pM*	50 pM*
21F8	G2	VH1|1-08/D2|2-21|RF1/JH4	SRQW----------LVLDY	VK1|A30/JK1	E	690 pM	500 pM
22B9	G2	**VH1|1-08/D2|2-21|RF1/JH4**	**SRQW----------LVLDY**	**VK1|A30/JK1**	**E.1**	450 pM	170 pM
26C12	G4	**VH5|5-51/D3|3-10|RF2/JH6**	**HGHGSSSG----------RTYYYGLDV**	**VK1|O18/JK3**	B	270 pM	130 pM
26H7	G4	VH5|5-51/D5|5-24|RF3/JH6	HGGYSGR----------SYYYGMDV	VK1|O18/JK3	B	1.3 nM	310 pM
2C3	G2	**VH5|5-51/D4|4-11|RF3/JH4**	**QQVA----------GMLDY**	**VK3|A27/JK4**	D	150 pM	1.2 nM
2H11	G2/G4	VH5|5-51/D4|4-17|RF2/JH4	DTG----------YFDY	VL3|3p/JL2	B	30 pM	8.0 pM
8F10	G2	**VH3|3-33/D1|1-26|RF1/JH6**	**GAVAGTGR----------**	**VK2|A19/JK4**	D	1 pM*	460 pM*
9B10	G2	**VH3|3-30.3/D5|5-18|RF3/JH4**	**GSYYDSSG----------YYFGEDFDY**	**VK2|A23/JK4**	A	110 pM	160 pM
9D6	G2	VH5|5-51/D3|3-9|RF1/JH6	QGRSF----------YYYGMDV	VK2|O11/JK4;	B	41 pM	16 pM

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una muteína de interleucina-2 humana (IL-2), caracterizada porque comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, L19A, L19D, L19E, L19G, L19K, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20H, D20K, D20R, D20T, D20W, D20Y, M23H, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84H, D84I, D84K, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, S87Y, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88H, N88I, N88K, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, N88Y, V91D, V91E, V91G, V91H, V91K, V91N, V91R, V91S, I92H, I92K, I92R, E95G, E95I, E95K, y E95R, y estimula células T reguladoras en relación con otras células T o células NK, tanto en ensayos in vitro y en ratones humanizados (ratones NSG reconstituidos con células madre hematopoyéticas CD34+).

2. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada entre L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, L19A, L19D, L19E, L19G, L19K, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20H, D20K, D20R, D20T, D20W, D20Y, M23H, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84H, D84I, D84K, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, S87Y, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88H, N88I, N88K, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, N88Y, V91D, V91E, V91G, V91H, V91K, V91N, V91R, V91S, I92H, I92K, I92R, E95G, E95I, E95K, y E95R.

3. La muteína de IL-2 humana de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la secuencia de aminoácidos de dicha muteína difiere de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1 sólo en C125A y en una posición seleccionada entre D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, I92K, I92R, L12K, L19D, L19N, L19T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K y V91S.

4. Una proteína de fusión Fc que comprende un Fc y la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

5. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el Fc es un Fc de IgG1 humana.

6. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque la IgG1Fc humana comprende una o más mutaciones que alteran la función efectora de dicha Fc, en donde la IgG1 humana comprende una sustitución en N297, y en donde la sustitución en N297 es N297G.

7. La proteína de fusión Fc de la reivindicación 5 o 6, caracterizada porque comprende una sustitución o deleción de la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana.

8. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque la lisina C-terminal de dicha Fc de IgG humana se elimina.

9. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-8, caracterizada porque un enlazador conecta las porciones de muteína Fc y IL-2 humana de dicha proteína.

10. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el enlazador es GGGGS (SEQ ID NO: 5), GGNGT o (SEQ ID NO: 6), e YGNGT (SEQ ID NO: 7).

11. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-10, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende además una adición, sustitución o deleción de aminoácidos que altera la glicosilación de dicha proteína de fusión Fc cuando se expresa en células de mamífero.

12. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la muteína de IL-2 comprende una sustitución T3 o S5.

13. La proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-12, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende un dímero Fc.

14. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende dos muteínas de IL-2.

15. La proteína de fusión Fc de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque dicha proteína de fusión Fc comprende una única muteína de IL-2.

16. Un ácido nucleico aislado que codifica la muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o la proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.

17. Un vector de expresión que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16 unido operativamente a un promotor.

18. Una línea celular hospedera que comprende el ácido nucleico aislado de conformidad con la reivindicación 16.

19. La línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el ácido nucleico aislado está unido operativamente a un promotor.

20. Un método para preparar una muteína de IL-2 humana o proteína de fusión Fc, caracterizado porque comprende cultivar una línea celular hospedera de conformidad con la reivindicación 19 en condiciones en las que dicho promotor se

expresa y recolecta la muteína de IL-2 humana o la proteína de fusión Fc a partir de dicho cultivo.

21. Un método para aumentar la relación de células T reguladoras (Tregs) a células T no reguladoras dentro de una población de células T, caracterizado porque comprende poner en contacto la población de células T con una cantidad eficaz de una muteína de IL-2 humana de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una cantidad eficaz de una proteína de fusión Fc de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4-15.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan aquí muteínas de IL-2, moléculas de fusión de muteína de IL-2 Fc, en donde dicha muteína de IL-2 tiene una mutación seleccionada de L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, L19A, L19D, L19E, L19G, L19K, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20H, D20K, D20R, D20T, D20W, D20Y, M23H, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84H, D84I, D84K, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, S87Y, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88H, N88I, N88K, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, N88Y, V91D, V91E, V91G, V91H, V91K, V91N, V91R, V91S, I92H, I92K, I92R, E95G, E95I, E95K, y E95R. Las muteínas de la invención expanden y activan preferiblemente células T reguladoras y son susceptibles de producción a gran escala. También se proporcionan aquí moléculas Fc de IgG1 humanas variantes que carecen o con función efectora altamente reducida y alta estabilidad a pesar de que carecen de glicosilación en N297. También se proporcionan aquí péptidos enlazadores que están glicosilados cuando se expresan en células de mamífero. También se proporcionan en la presente invención métodos para fabricar y usar las composiciones de la presente invención.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> AMGEN INC.
BUTZ, Eric Alan
THOMSON, Christy Ann
GAVIN, Marc Alain
FOLTZ, Ian Nevin
XIA, Dong
ALCORN, Dina N.
LIM, Ai Ching
KETCHEM, Randal Robert
MANCHULENKO, Kathy
SEKIROV, Laura
BERRY, Kelly Ann
DE IMUS, Cyr Clovis Chua
AGRAWAL, Neeraj Jagdish
KANNAN, Gunasekaran
LI, Li

<120> MUTEÍNAS DE INTERLEUQUINA 2 PARA LA EXPANSIÓN DE CÉLULAS T REGULATORIAS

<130> A-1935-WO-PCT

<140> PCT/US16/30843
<141> 2016-05-04

<150> 62/146,136
<151> 2015-04-10

<160> 308

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 2
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CARACTERÍSTICAS DIVERSAS
<222> (125)..(125)
<223> En donde X es C, S, V, o A

<400> 2

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Xaa Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 3
<211> 227
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 4
<211> 226
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 4

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

```
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly
225
```

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 5

```
Gly Gly Gly Gly Ser
1               5
```

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 6

Gly Gly Asn Gly Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 7

Tyr Gly Asn Gly Thr
1 5

<210> 8
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 8

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

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

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 9

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Ser Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 10
<211> 133
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 10

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Arg Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

<210> 11
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 11

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                  10                  15
```

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 12
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 12

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Glu
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

```
Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

<210> 13
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 13

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                   10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Asp Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110
```

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 14
<211> 133
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 14

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Arg Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 15
<211> 133
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Arg Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Glu
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Asp Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 16
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 16

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225                 230                 235                 240
```

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
245 250 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
260 265 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
275 280 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
290 295 300

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
305 310 315 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
325 330 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
340 345 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 17
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 17

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225                 230                 235                 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
                245                 250                 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
            260                 265                 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
        275                 280                 285
```

```
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala
    290                 295                 300

Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
305                 310                 315                 320

Asn Lys Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
                325                 330                 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
            340                 345                 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
        355                 360
```

<210> 18
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 18

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1               5                   10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110
```

```
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225                 230                 235                 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
                245                 250                 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
            260                 265                 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
        275                 280                 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
    290                 295                 300

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
305                 310                 315                 320

Asn Lys Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
                325                 330                 335
```

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
340 345 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 19
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 19

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

```
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225                 230                 235                 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
                245                 250                 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
            260                 265                 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
        275                 280                 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala
    290                 295                 300

Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile
305                 310                 315                 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
                325                 330                 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
            340                 345                 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
        355                 360
```

<210> 20
<211> 364
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 20

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205
```

```
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225                 230                 235                 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
                245                 250                 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
            260                 265                 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
        275                 280                 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
    290                 295                 300

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile
305                 310                 315                 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
                325                 330                 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
            340                 345                 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
        355                 360
```

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 21

```
His His His His His His
1               5
```

<210> 22
<211> 42
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 22

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
20 25 30

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40

<210> 23
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 23

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
1 5 10 15

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25 30

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

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 24

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
1 5 10 15

Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 25
<211> 28

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 25

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
1 5 10 15

Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 26
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 26

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 27
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 27

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 28
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 28

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
1 5 10 15

Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

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

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 29

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
1 5 10 15

Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20

<210> 30
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 30

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20

<210> 31
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 31

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 32
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 32

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 33
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 33

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Ala Pro Thr Ser Ser
1 5 10 15

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20

<210> 34
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 34

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Ala Pro Ala Ser Ser
1 5 10 15

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20

<210> 35
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 35

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Asn Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 36
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 36

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala
1 5 10 15

Pro Asn Ser Thr Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 37
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 37

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Asn Gly Thr Ala
1 5 10 15

Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 38
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 38

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Tyr Gly Asn Gly Thr Ala
1 5 10 15

Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
20 25

<210> 39
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 39

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

```
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Gly Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320
```

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 40
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 40

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Lys Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335
```

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 41
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 41

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Gln Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350
```

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 42
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 42

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Ser Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365
```

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 43
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 43

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gly Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380
```

Leu Thr
385

<210> 44
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 44

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ala His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 45

<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 45

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190
```

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Gly His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 46
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 46

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205
```

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ser His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 47
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 47

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
```

```
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 48
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 48

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                   10                  15
```

```
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Asp Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 49
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 49

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255
```

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Gly Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 50
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 50

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Lys Leu Leu Leu
            260                 265                 270
```

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 51
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 51

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Met Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
```

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 52
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 52

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Asn Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300
```

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 53
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 53

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

```
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Arg Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320
```

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 54
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 54

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ser Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335
```

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 55
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 55

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Thr Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350
```

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 56
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 56

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Val Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365
```

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 57
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 57

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Tyr Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380
```

Leu Thr
385

<210> 58
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 58

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Ala
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 59

<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 59

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190
```

```
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asp
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 60
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 60

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205
```

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Glu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 61
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintéticos

<400> 61

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
```

```
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Gly
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 62
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 62

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                   10                  15
```

```
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asn
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 63
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 63

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255
```

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Arg
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 64
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 64

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Ser
            260                 265                 270
```

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 65
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 65

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Thr
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
```

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 66
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 66

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Val
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300
```

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 67
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 67

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

```
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Ala Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320
```

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 68
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 68

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Glu Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335
```

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 69
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 69

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Phe Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350
```

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 70
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 70

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Gly Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365
```

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 71
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 71

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Trp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380
```

Leu Thr
385

<210> 72
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 72

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Arg Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 73

<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 73

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

```
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Ala Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 74
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 74

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205
```

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Gly Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 75
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 75

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
```

```
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Ser Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 76
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 76

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                   10                  15
```

```
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Thr Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 77
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 77

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255
```

```
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Ala Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 78
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 78

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                   10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45
```

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270
```

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Glu Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 79
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 79

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
```

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Gly Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 80
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 80

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300
```

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Ile Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 81
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 81

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

```
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320
```

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Met Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 82
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 82

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335
```

Gln Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 83
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 83

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Arg Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350
```

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 84
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 84

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365
```

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 85
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 85

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Thr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380
```

Leu Thr
385

<210> 86
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 86

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Arg Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 87

<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 87

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190
```

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Ala Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 88
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 88

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205
```

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Glu Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 89
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 89

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
```

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Phe Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 90
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polipéptido sintético

<400> 90

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

```
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Gly Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 91
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 91

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255
```

```
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Met Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 92
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 92

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                   10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45
```

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270
```

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Ser Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 93
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 93

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
```

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Val Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 94
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 94

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300
```

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Trp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 95
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 95

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

```
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320
```

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Asp Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 96
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 96

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335
```

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Glu Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 97
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 97

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Gly Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350
```

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 98
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 98

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Ser Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365
```

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 99
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 99

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Lys Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380
```

Leu Thr
385

<210> 100
<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 100

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Arg Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
    370                 375                 380

Leu Thr
385
```

<210> 101

<211> 386
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 101

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
            20                  25                  30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
        35                  40                  45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
    50                  55                  60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65                  70                  75                  80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
                85                  90                  95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            100                 105                 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190
```

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gly Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 102
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 102
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aagggcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 103
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 103
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aaaagcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 104
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 104
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aacagcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 105
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 105
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aatcgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 106
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 106
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgggatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 107
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 107
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggcgcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 108
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 108
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggggcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 109
<211> 1158

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 109
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt gtcgcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 110
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 110

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggccttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 111
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 111
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 112
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 112
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagggcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 113
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 113
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaagttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 114
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 114
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagatgttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 115
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 115
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 116
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 116
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcgcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 117
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 117
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagagcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 118
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 118
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaccttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 119
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 119
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggtcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 120
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 120
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagtacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 121
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 121
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggcggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 122
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 122
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggatgact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 123
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 123
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggaggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 124
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 124
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgggggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 125
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 125
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgaatgact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 126
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 126
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgcgggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 127
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 127
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgtcggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 128
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 128
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgacggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 129
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 129
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggtggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 130
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 130
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggcct tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 131
<211> 1158

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 131
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggagt tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 132
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 132

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgttct tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 133
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 133
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgggct tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 134
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 134
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgtggt tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 135
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 135
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaaggat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 136
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 136
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgg cgccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 137
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 137
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgg ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 138
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 138
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgt cgccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 139
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 139
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttga cgccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 140
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 140
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacgggc cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 141
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 141
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga gttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 142
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 142
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacgggg cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 143
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 143
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggat cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 144
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 144
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggat gttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 145
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 145
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggca gttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 146
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 146
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggcg cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 147
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 147
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggag cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 148
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 148
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggac cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 149
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 149
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatccgc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 150
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 150
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

gctatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 151
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 151
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

gagatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 152
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 152
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

tttatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 153
<211> 1158

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 153
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

ggtatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 154
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 154

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

atgatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 155
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 155
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

agtatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 156
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 156
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

gttatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 157
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 157
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

tggatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 158
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 158
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg atatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 159
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 159
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg agatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 160
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 160
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg ggatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 161
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 161
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatt cgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 162
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 162
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgaaggtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 163
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 163
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgagagtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 164
<211> 1158
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> polinucleótido sintético

<400> 164
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggggttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 165
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 165

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Asp Ser
20 25 30

Asp Glu Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Asp Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 166
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 166

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 Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 167
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 167

Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His His Leu Ile His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Thr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 168

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Leu Val Gln Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Thr
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 169
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 169

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Leu Val Asn Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 170
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 170

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Arg Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 171
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 171

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly His Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Leu Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 172
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 172

Asp Ile Ala Met Ser Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Met 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 Val Leu Ile His Leu Gly Ser Asp 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 Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

Arg

<210> 173
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 173

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 Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

Arg

<210> 174
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 174

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 Asp Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

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

Arg

<210> 175
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 175

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Asn Ile
20 25 30

Asp Gly Ser Thr His Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 176
<211> 112
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 176

Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Gln Ser
20 25 30

Asp Gly Ile Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 177
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 177

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Asn Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 178
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 178

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Asn Leu Val Arg Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Gly Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 179
<211> 112
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 179

Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Gln Thr
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Val
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 180
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 180

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Asn Leu Ile His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

Ser Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 181
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 181

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser His Asn Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Glu Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Val
85 90 95

Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 182
<211> 109
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 182

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 183
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 183

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 Arg
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile His Gly Pro Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Ser Ser
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 184
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 184

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 Thr Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Phe 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 Ser His Tyr Ile Pro Arg
85 90 95

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

<210> 185
<211> 109
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 185

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ala Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Lys Phe Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Ser
35 40 45

Glu Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Phe Ser Thr Asp Ser Ser Ala Asn His
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 186
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 186

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 187
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 187

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 Asp Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ile Ala Thr 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 Ile Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 188
<211> 108
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 188

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asp Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr 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 Ile Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 189
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 189

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 Asp Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Val Val 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 Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 190
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 190

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 Gly Asp Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 191
<211> 108
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 191

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 Glu His 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 Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Phe Pro Arg
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Gln Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 192
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 192

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Thr Gln Ser Leu Leu Asp Gly
20 25 30

Asp Asp Gly Asn Thr Leu Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Leu Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 193
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 193

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Asp Ser
20 25 30

Asp Glu Gly Asn Thr Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 194
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 194

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Asn Leu Pro Phe
85 90 95

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

<210> 195
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 195

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Gln Tyr Ala
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45

Lys Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Thr Tyr
                85                  90                  95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105
```

<210> 196
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 196

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Lys Tyr Ala
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn His
                85                  90                  95
```

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 197
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 197

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Phe Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95

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

<210> 198
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 198

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 199
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 199

```
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Lys Phe Ala
            20                  25                  30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45

Glu Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asp His
                85                  90                  95
```

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 200
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 200

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 Asn Trp
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn 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 Thr
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Ser Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg
100 105

<210> 201
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 201
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ttgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctctta gatagtgatg agggaaacac ctatttggac 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc actgggtcag acactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tatagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 202
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 202
gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagtctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttcg gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 203
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 203
gatattgtgc tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca tcacctcata cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cactggcagt gggacaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgggga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 204
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> ácido nucleico

<400> 204
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtccagtca aaacctcgtt caaagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 205
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 205
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atttcctgca ggtctagtca aatcctcgta aacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 206
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 206
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cgcagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 207
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 207
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gacacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctacttt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccc 300

actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 208
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 208
gatattgcga tgagtcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atgtcatgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag gtcctgatcc atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac attgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 209
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 209
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

ttcctgcaga agccaggaca gtctccacag cccctgatct atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 210
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 210
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 211
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 211
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atatcctgca ggtccagtca aagcctcgta aacattgatg gaagtaccca cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaagatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaattcccc 300

accttcggcc aagggacacg actggagatt aaacga 336

<210> 212
<211> 336

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 212
gaaattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atttcctgca ggtctagtca aagcctcgtt cagagtgatg gaatcaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 213
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 213
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta aacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 214
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 214
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtccagtca caacctcgta cgcagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg gagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccc 300

accttcggcc aagggacgcg actggagatt aaacga 336

<210> 215
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 215
aatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta caaactgatg gaaacacata tttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga cccctaattt ataagatttc taaccggttt 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagtaac acaatttccc 300

accttcggcc aagggacacg actggagatt aaacga 336

<210> 216
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 216
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgta ggtctagtca taacctcata cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cggacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaacttc acagtttccc 300

actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 217
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> ácido nucleico

<400> 217
gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca taacctccta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt atgagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagttac acaatttccc 300

actttcggcg gcgggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 218
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 218
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 219
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 219
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc agcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtccattca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta attcatcgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacga 327

<210> 220
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 220
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcatccagtt tccaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtcactata tccctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 221
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 221
tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

gcctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tttgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctctgaggac agcagacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gatgaagctg actactactg tttctcaaca gacagcagtg ctaatcatag ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 222
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 222
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcggcag cctgcagcct 240

gaagatttta caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 223
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 223
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatatt gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag catattagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 224
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 224
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacatcaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag catattagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 225
<211> 324

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 225
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgtt gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 226
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 226
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattgga gatgatttag gctggtatca gcagaagcca 120

ggaaaagccc ctcagcgcct gatctattct gcatccagtt tgccaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcgcag ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcag acga 324

<210> 227
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 227
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattgaa catgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccactt tgccaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt tccctcgcag ttttggccag 300

gggacccagc tggagatcaa acga 324

<210> 228
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 228
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctactca gagcctcttg gatggtgatg atggaaacac ccttttggac 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc agtgggtcag gcactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tttagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 229
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 229
gacattgtga tgacccagac tccactctcc ttgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcttg gatagtgatg aaggaaacac ctttttggat 120

tggtacctgc agaagccagg gcagcctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc agtgggtcag gcactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tatagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 230
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> ácido nucleico

<400> 230
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgagacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgaaaatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 231
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 231
tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaaggcaa tatgcttatt ggtaccagca gaagccaggc 120

caggccccta tgctggtgat atataaagac agtgagaggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa 240

gacgaggctg actattactg tcaatcagca gacagcagtg gtacttatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 232
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 232
tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tatgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgaggac agcaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gacgaagctg actactactg ttactcaaca gacagcagtg gtaatcatta tgtcttcgga 300

actgggacca aggtcaccgt cctaggt 327

<210> 233
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 233
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttttttca ccatcagcaa cctgcagcct 240

gaagatattg caacatattt ctgtcaacag gatgataatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 234
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 234
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatttta ctgtcaacag tatgataatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 235
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 235
tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tttgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgaggac aggaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gatgaagctg actactactg ttactcaaca gaccgcagtg gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 236
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 236
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aactggttag tctggtatca gcagaaacca 120

gggaaacccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagact 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctctcagtt tcccgtggac gttcggccca 300

gggaccaagg tggaagtcaa acga 324

<210> 237
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 237

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile His Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gln Gly Arg Ser Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 238
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 238

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Ala Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gln Val Ala Gly Met Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 239
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 239

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 Ile Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu 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 Phe Asp Ser His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 240
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 240

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu 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 His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Trp Phe Gly Glu Ala Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 241
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 241

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
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 Asp Trp Phe Gly Glu Ala Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

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

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 242

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe 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

Thr Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
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 Trp Leu Gly Glu Ala Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 243
<211> 121
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 243

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Glu Trp Glu Leu Glu Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 244
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 244

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 Tyr 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 Val 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 Gly Ala Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 245
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 245

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 Tyr 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 His Gly 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 Gly Ala Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 246
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 246

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Tyr 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 Asn 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 His Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Thr Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 247
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 247

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 Phe
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 Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Phe Trp Ser Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 248
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 248

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser 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 Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Tyr Ser Ser Ala Trp Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 249
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 249

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

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Glu Gln Trp Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 250
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 250

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

Asp Ile 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 Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg Asp Gln Glu Gln Trp Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100   105   110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 251
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 251

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 Thr Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Met 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 Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Asn Trp Gly Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 252
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 252

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 Thr Tyr
20 25 30

Ala 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 Ile 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 Gly Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Glu Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 253
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 253

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

Ala 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 Ile 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 Gly Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Phe Gly Glu Asp
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 254
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 254

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 Ser Ser Gly Ser Ile Ile Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Arg Ile Ser Ile Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 255
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 255

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30

Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Ile Pro Arg Trp Leu Gln Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 256
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 256

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Ile Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Trp Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 257

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Gly Ile Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Arg Phe Gly Glu Leu Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 258
<211> 121
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 258

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Lys Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Gly Arg Asp Arg Gly Arg Ala Val Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 259
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 259

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gln Trp Leu Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 260
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 260

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Val Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gln Trp Leu Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 261
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 261

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 Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Arg Gln Trp Leu Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 262
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 262

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gln Trp Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 263
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 263

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Gln Trp Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 264
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 264

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Gln
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Phe Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Arg Ser Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 265
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 265

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Phe Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Arg Ser Tyr Tyr Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 266
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 266

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Tyr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Arg Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Arg Gly Gly Arg Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 267
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 267

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Phe Gly Glu Ser Ile His Tyr Gly Leu Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 268
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 268

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Gly Gly Trp Ser Gly Trp Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 269
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 269

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Gly Tyr Ser Gly Arg Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 270
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 270

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Phe Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly His Gly Ser Ser Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 271
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 271

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 272
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Polipéptido Sintético

<400> 272

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val 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 Pro Gly Ser Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 273
<211> 363
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 273
gaggtgcagt tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atccatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac actgccatat attactgtac gagacagggt 300

agaagcttct actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 274
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 274
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag cgccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacaacaa 300

gtggctggta tgttggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 275
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 275
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggac 300

ttcgactccc actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 276
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 276
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctacaaatgc acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaagaa 300

tggttcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 277
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 277
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cagggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgat 300

tggttcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 278
<211> 366

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 278
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatggaatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagat 300

tggctcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 279
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 279
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagag 300

tgggagctag aggactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 280
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 280
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggagca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 281
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 281
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacgttcagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaataccat 180

ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggagca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 282
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 282
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc ccagagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacctttagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaaaactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgttgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt atcactgtgc gaaaggaaca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcttca 378

<210> 283
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 283
caggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtttg atggaagtaa taaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gcgggacgat 300

ttttggagtg attatccttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 284
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 284
caggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagg agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcagatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctc 300

tatagcagtg cctggcccct tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 285
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 285
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtat taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggg 300

gagcagtggc ggggctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 286
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 286
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgaca tacactgggt ccgtcaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtat taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcag 300

gagcagtggc tggcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 287
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 287
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagacatgg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240

ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacaac 300

tggggatccg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 288
<211> 378

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 288
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaattaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggagt 300

tactatgata gtagtggtta ttactacggg gaggactttg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 289
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 289
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atctggtatg atggaattaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggagt 300

tactatgata gtagtggtta ttacttcggg gaggactttg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 290
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 290
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtat catttttac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatg tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attattgtgt gagaaggatt 300

agtataaccc cttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 291
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 291
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgtacggata 300

ccgagatggc tacaaccccc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 292
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 292
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaacacccac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gattgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagac 300

tggggacgtg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 293
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 293
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctcgggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attatagtgg gagcaccgac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgaggtatc atatcaggag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300

gggaggttcg gggagttagg ctcctactac tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 294
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 294
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg 120

cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggaatacct attacagtgg gagcaccaac 180

tacaaaccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgggagagac 300

cggggtagag cagtgggtcc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 295
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 295

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 296
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 296
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gtacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 297
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 297
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caggttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 298
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 298
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc acttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctaag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggccgg 300

cagtggctgg gctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 299
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 299
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta atagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataaa cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggccgg 300

cagtggctgg gctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 300
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 300
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agccagtgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctttcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gcgacagggt 300

agaagttacc actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 301
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 301
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cggctttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccggaaaag gcctggagtg gatggggacc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agtccgtcct tccaaggcca ggtcaccttc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacagggt 300

agaagttact actacttcgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 302
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 302
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc gactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggaatg gatggggatc atctatcctt atgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccctc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcggtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatcgg 300

gggggggaggt cctactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 303
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 303
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctagaatg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccacatac 180

agcccgtcct tccaaggcca agtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagagagggt 300

ttcggggagt ctattcacta cggtttggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 304
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 304
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caattttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

tccgggaaag gcctggagtg gatgggaatc atctatcctg gtgactctga aaccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgga 300

gggggatgga gtggttgggg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 305
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 305

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag taccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatggt 300

ggatatagtg gccgttccta ctactacggt atggacgtct ggggccaggg gaccgcggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 306
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 306
gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctttcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcac caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatct attactgtgc gcgacatggg 300

catggcagct cgtccgggcg gacctactac tacggtttgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 307
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 307
gaggtgcagc tggtgcaatc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caactttacc acctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatt tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac acagccattt attactgtgc gagagacaca 300

ggatactttg actactgggg ccagggcacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 308
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> ácido nucleico

<400> 308
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcagtt atctggtatg atggaagtaa taaattctat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacccggg 300

tccgattact acttctacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

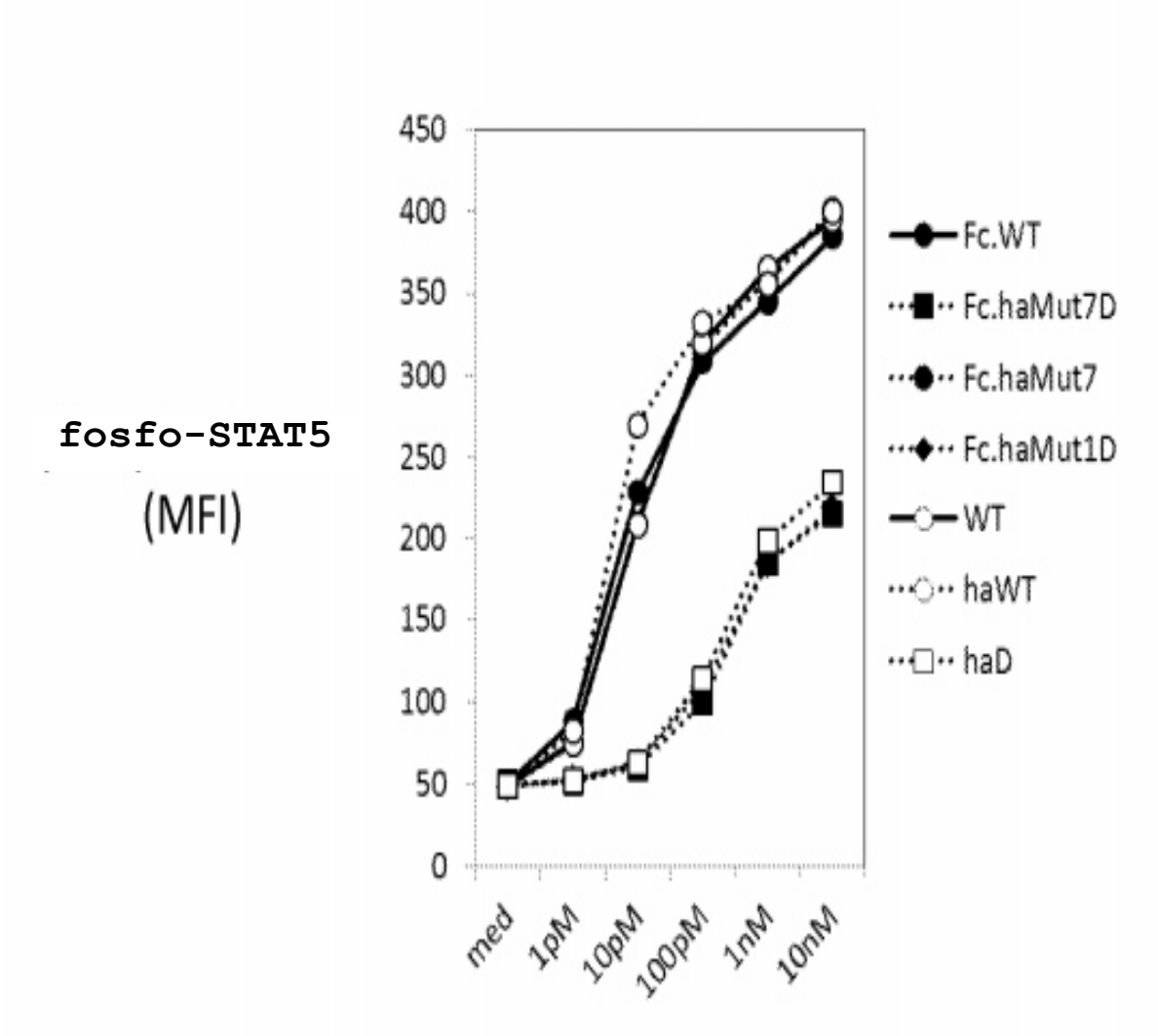

fosfo-STAT5
(MFI)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
med
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM
Fc.WT
Fc.haMut7D
Fc.haMut7
Fc.haMut1D
WT
haWT
haD

FIGURA 1

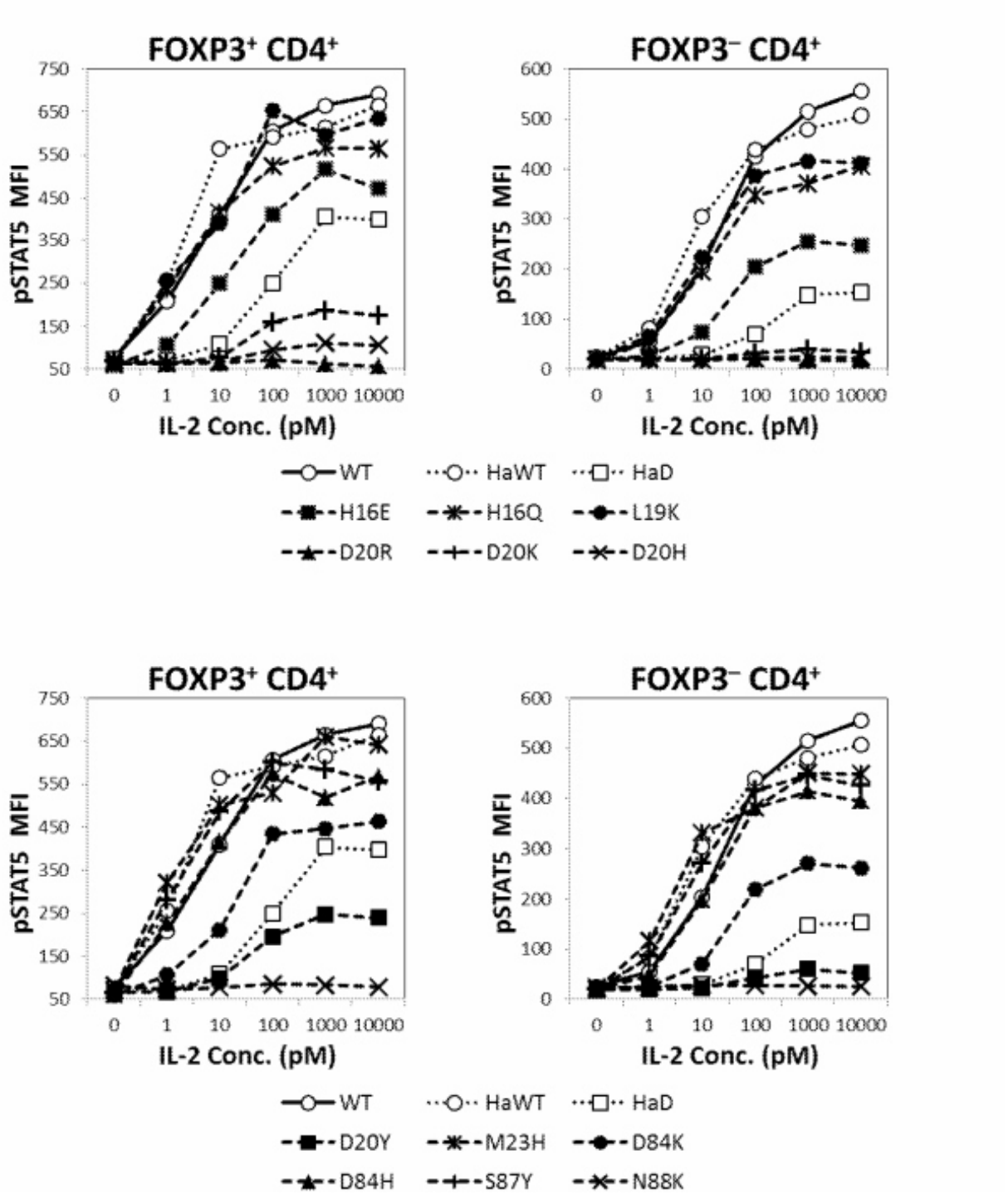

FOXP3+ CD4+
pSTAT5 MFI
IL-2 Conc. (pM)
FOXP3– CD4+
WT
HaWT
HaD
H16E
H16Q
L19K
D20R
D20K
D20H
D20Y
M23H
D84K
D84H
S87Y
N88K

FIGURA 2A

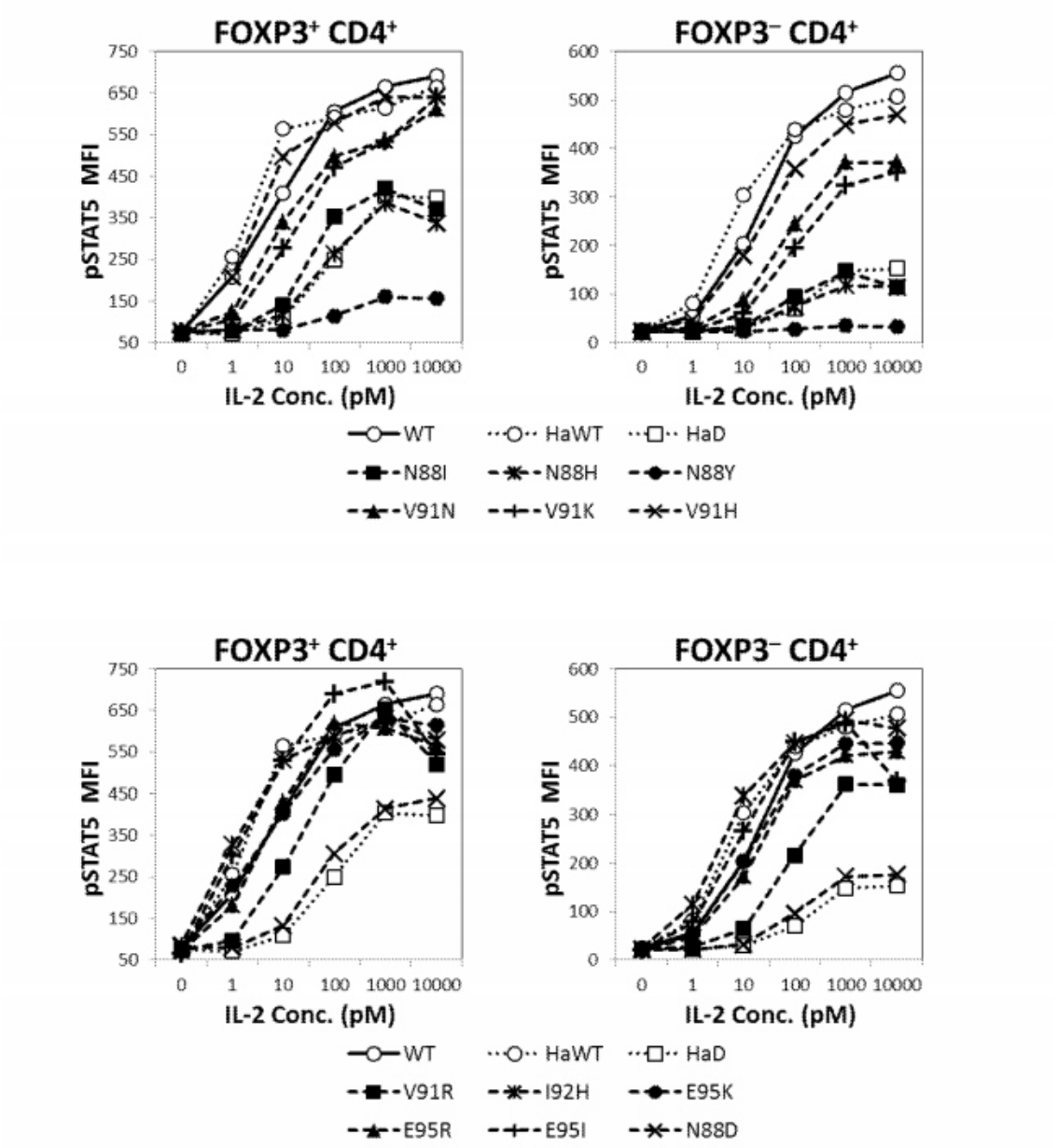

FOXP3+ CD4+
FOXP3– CD4+
pSTAT5 MFI
IL-2 Conc. (pM)
0 1 10 100 1000 10000
WT
HaWT
HaD
N88I
N88H
N88Y
V91N
V91K
V91H
FOXP3+ CD4+
FOXP3– CD4+
pSTAT5 MFI
IL-2 Conc. (pM)
WT
HaWT
HaD
V91R
I92H
E95K
E95R
E95I
N88D

FIGURA 2B

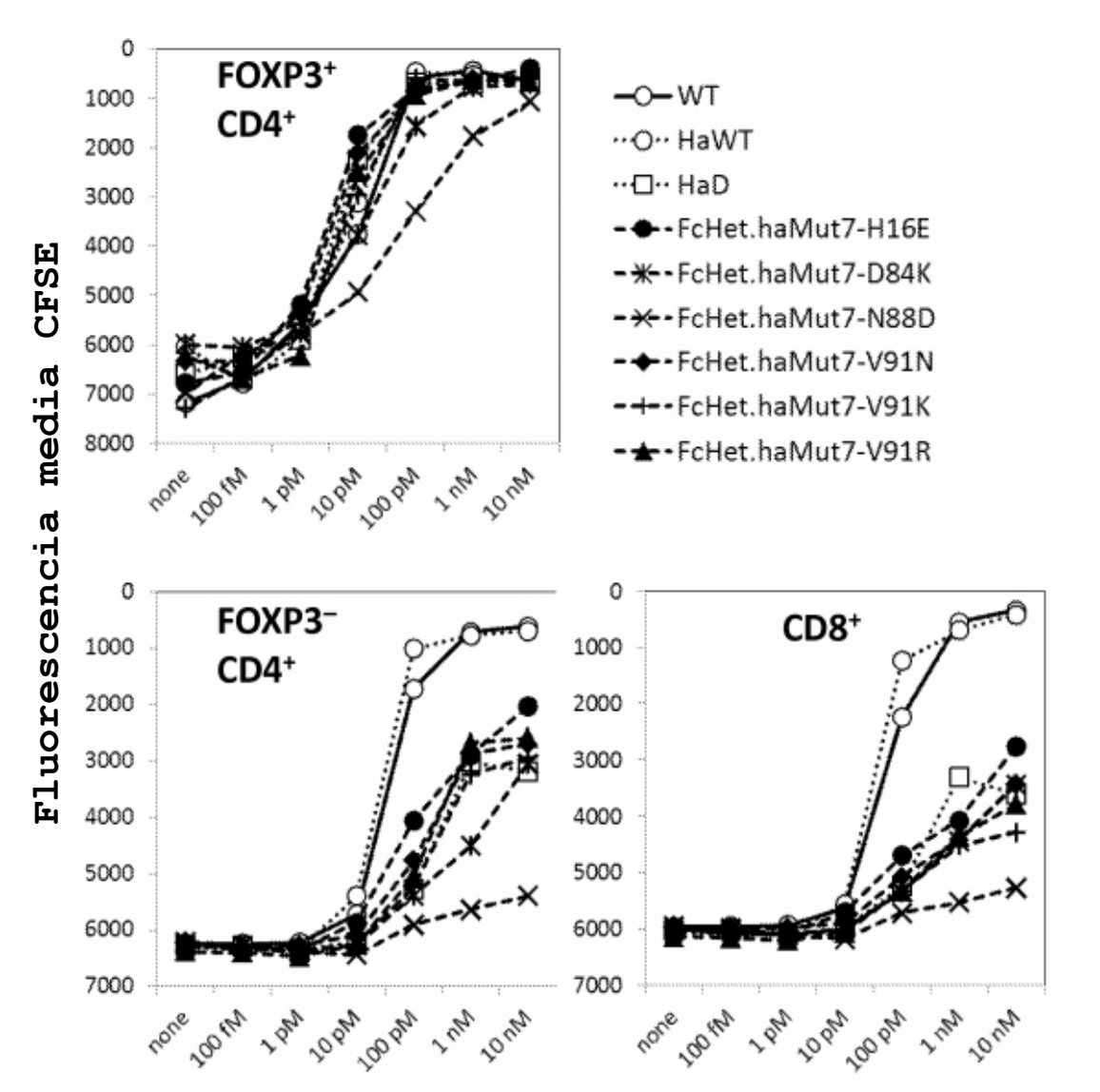

Fluorescencia media CFSE
FOXP3+ CD4+
FOXP3− CD4+
CD8+
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
none
100 fM
1 pM
10 pM
100 pM
1 nM
10 nM
WT
HaWT
HaD
FcHet.haMut7-H16E
FcHet.haMut7-D84K
FcHet.haMut7-N88D
FcHet.haMut7-V91N
FcHet.haMut7-V91K
FcHet.haMut7-V91R

FIGURA 3

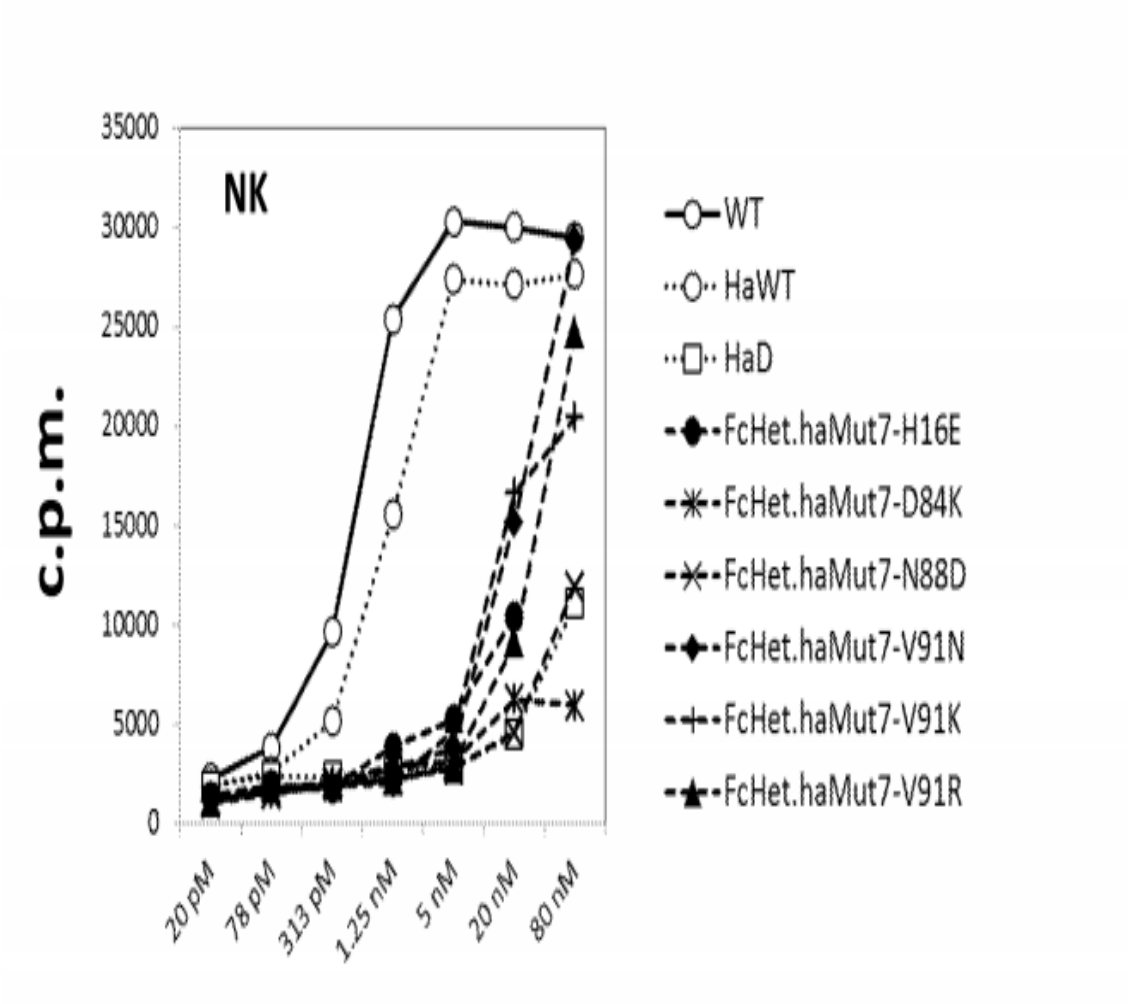

NK
c.p.m.
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
20 pM
78 pM
313 pM
1.25 nM
5 nM
20 nM
80 nM
WT
HaWT
HaD
FcHet.haMut7-H16E
FcHet.haMut7-D84K
FcHet.haMut7-N88D
FcHet.haMut7-V91N
FcHet.haMut7-V91K
FcHet.haMut7-V91R

FIGURA 4

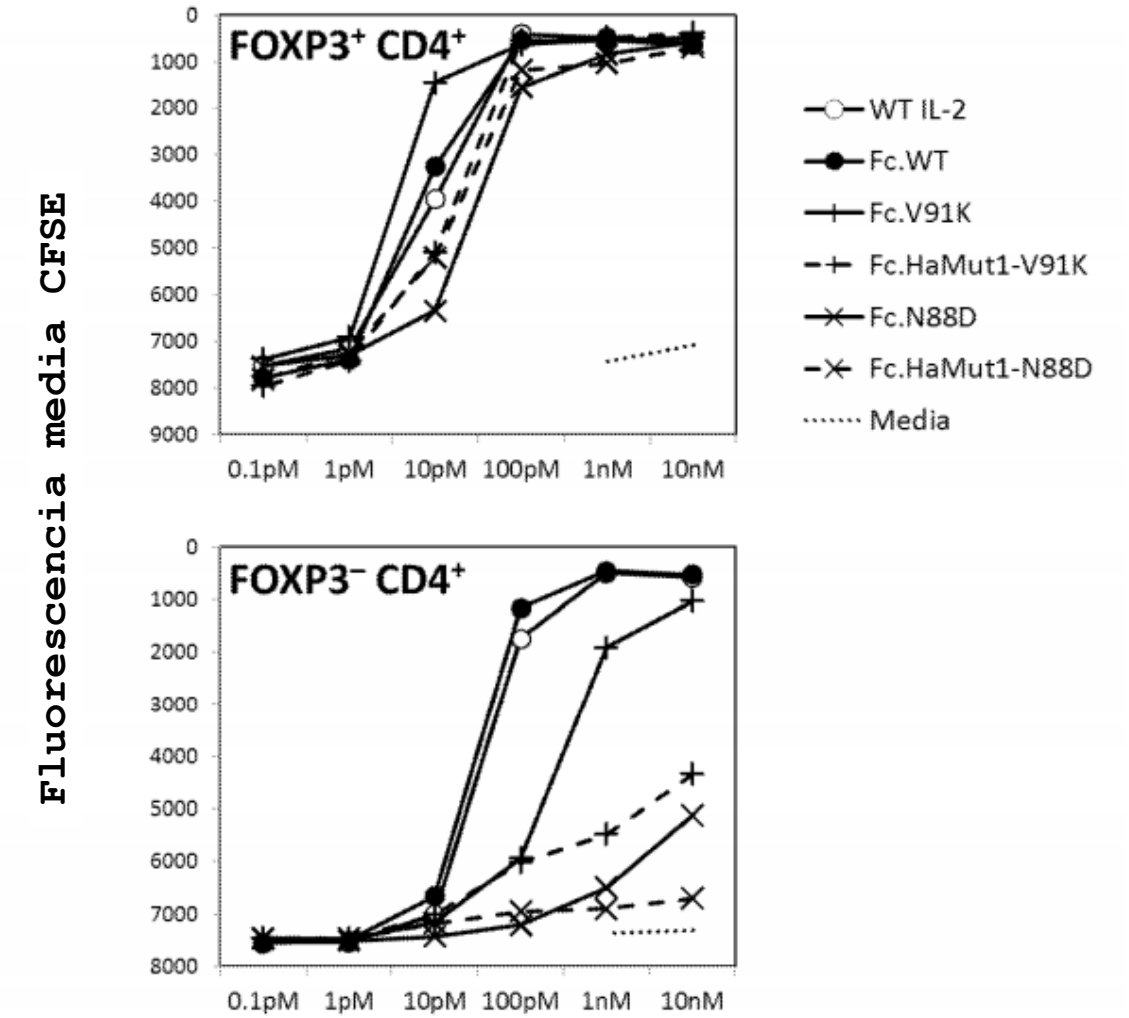

Fluorescencia media CFSE
FOXP3⁺ CD4⁺
FOXP3⁻ CD4⁺
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
0.1pM
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM
WT IL-2
Fc.WT
Fc.V91K
Fc.HaMut1-V91K
Fc.N88D
Fc.HaMut1-N88D
Media

FIGURA 5

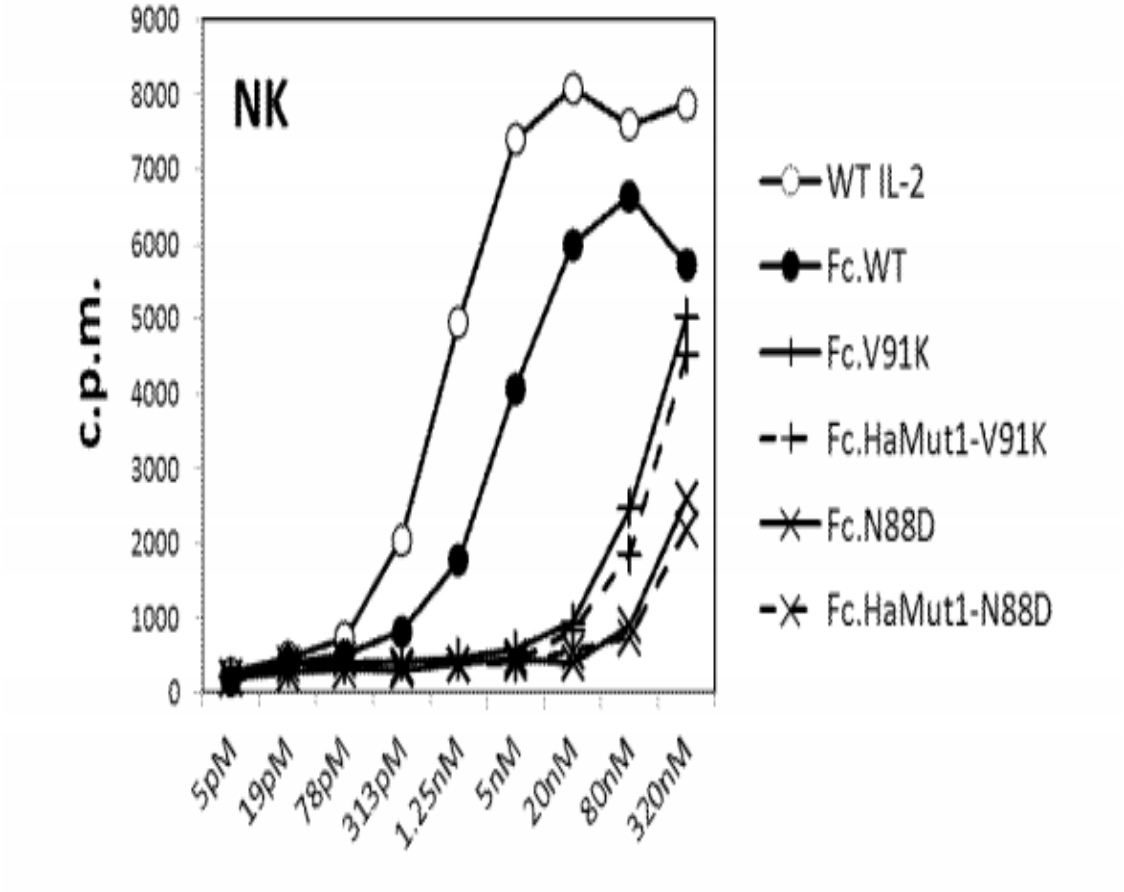

NK
c.p.m.
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5pM
19pM
78pM
313pM
1.25nM
5nM
20nM
80nM
320nM
WT IL-2
Fc.WT
Fc.V91K
Fc.HaMut1-V91K
Fc.N88D
Fc.HaMut1-N88D

FIGURA 6

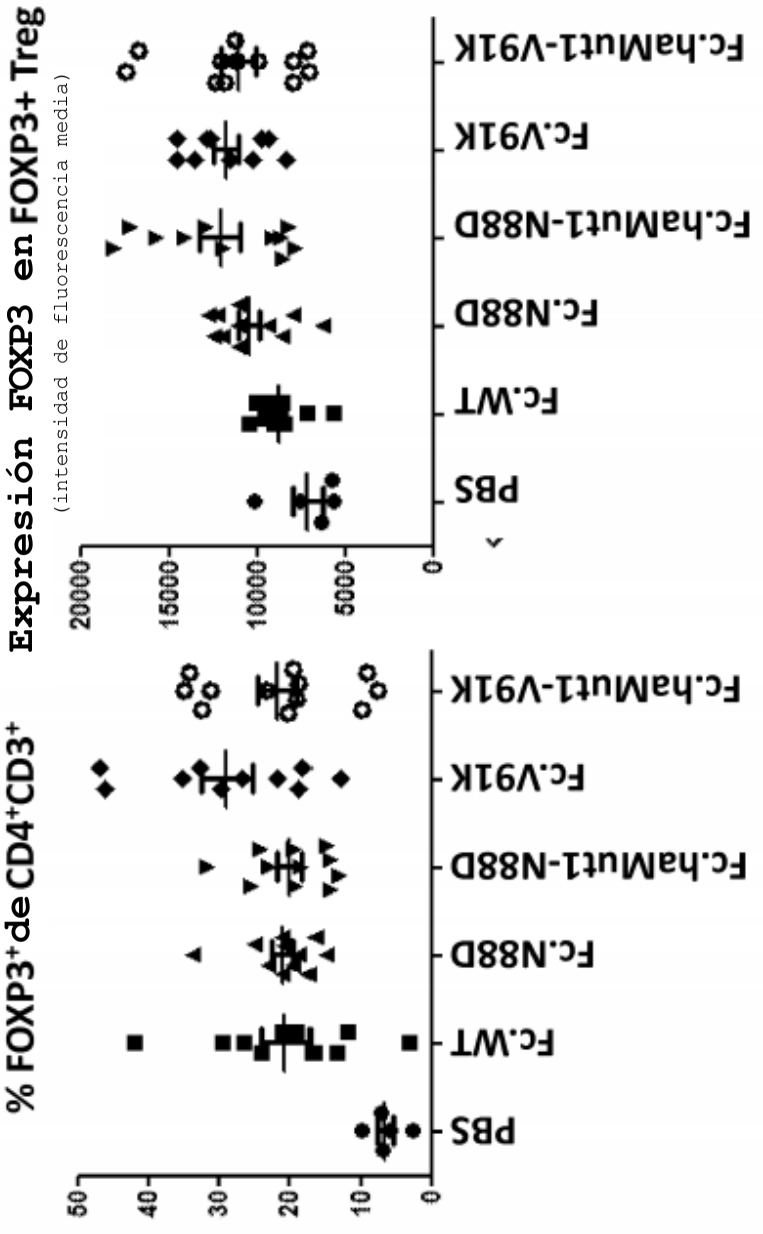

% FOXP3+ de CD4+CD3+
0
10
20
30
40
50
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K
Expresión FOXP3 en FOXP3+ Treg
(intensidad de fluorescencia media)
0
5000
10000
15000
20000
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K

FIGURA 7A

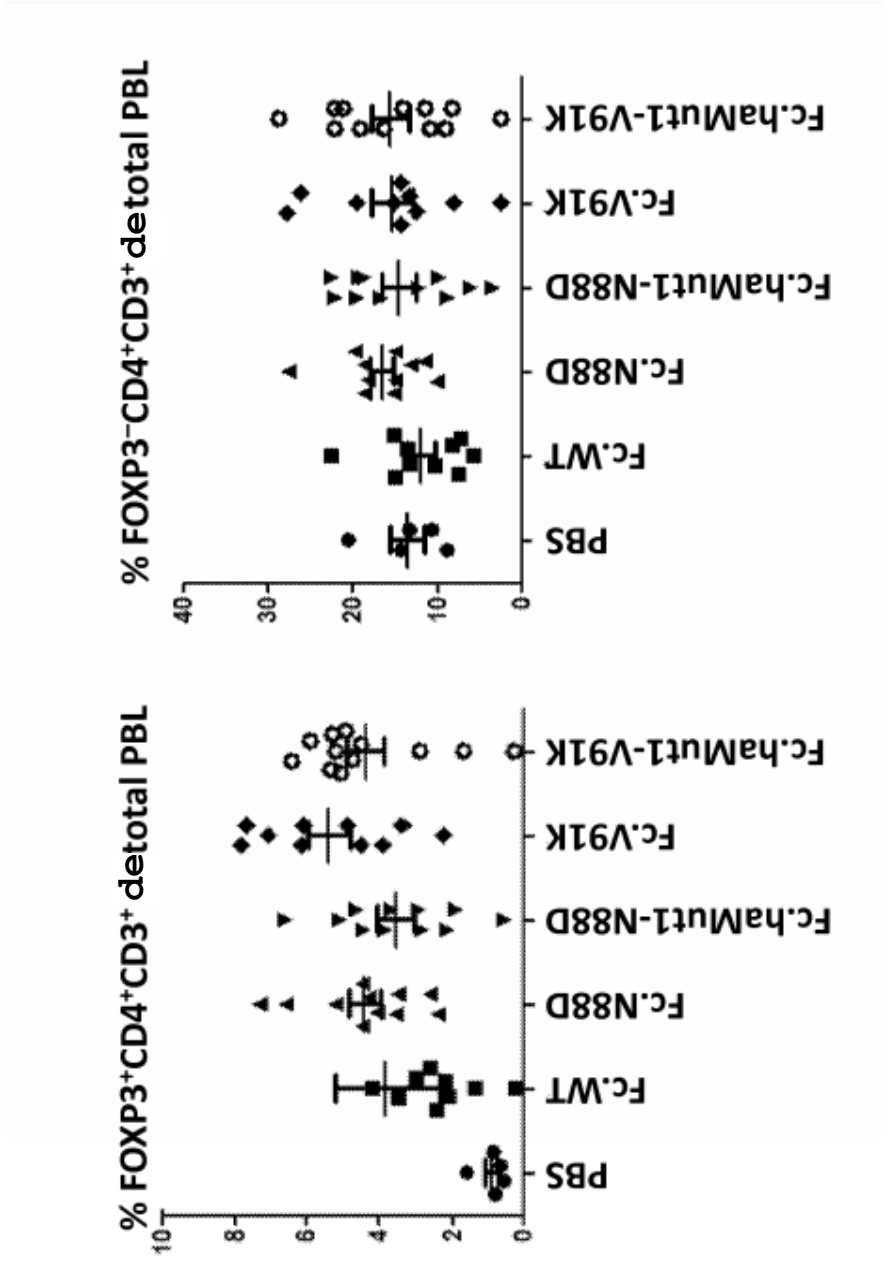

% FOXP3+CD4+CD3+ detotal PBL
10
8
6
4
2
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K
% FOXP3-CD4+CD3+ detotal PBL
40
30
20
10
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K

FIGURA 7B

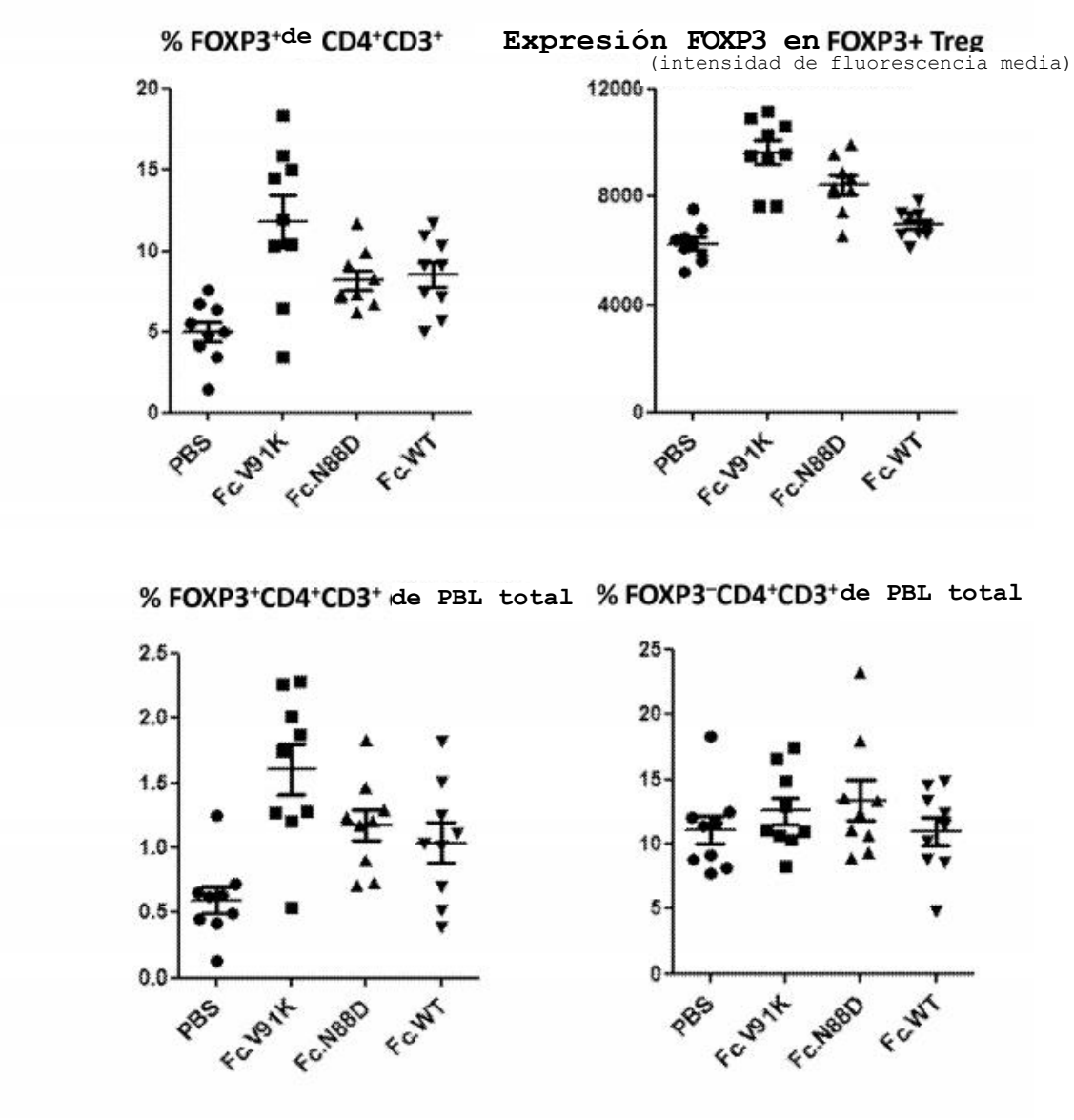

% FOXP3+de CD4+CD3+
Expresión FOXP3 en FOXP3+ Treg
(intensidad de fluorescencia media)
20
15
10
5
0
12000
8000
4000
0
PBS
Fc.V91K
Fc.N88D
Fc.WT
% FOXP3+CD4+CD3+ de PBL total
% FOXP3−CD4+CD3+ de PBL total
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
25
20
15
10
5
0

FIGURA 8

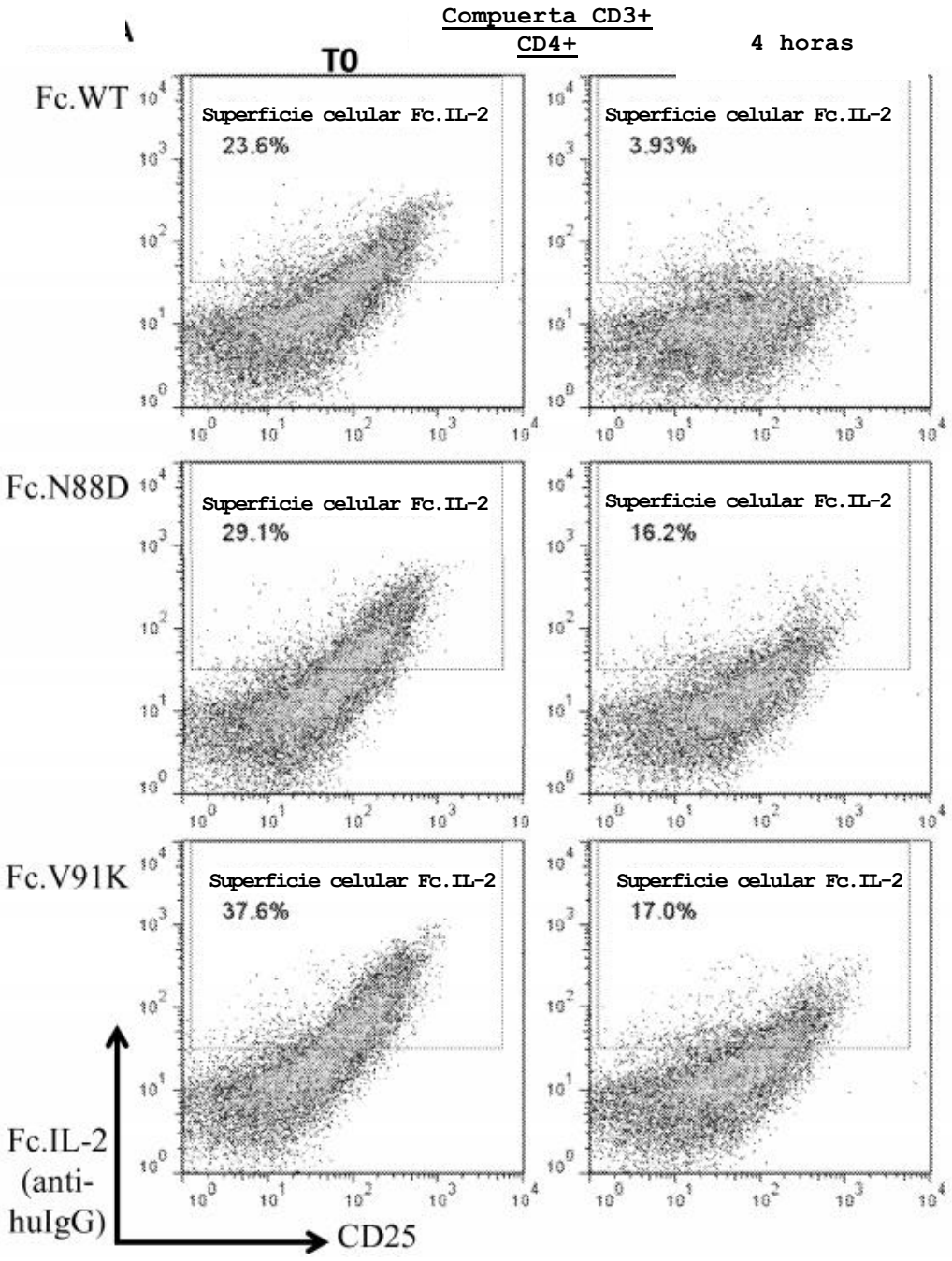

Compuerta CD3+
CD4+
T0
4 horas
Fc.WT
Superficie celular Fc.IL-2
23.6%
Superficie celular Fc.IL-2
3.93%
Fc.N88D
Superficie celular Fc.IL-2
29.1%
Superficie celular Fc.IL-2
16.2%
Fc.V91K
Superficie celular Fc.IL-2
37.6%
Superficie celular Fc.IL-2
17.0%
Fc.IL-2
(anti-
huIgG)
CD25

FIGURA 9A

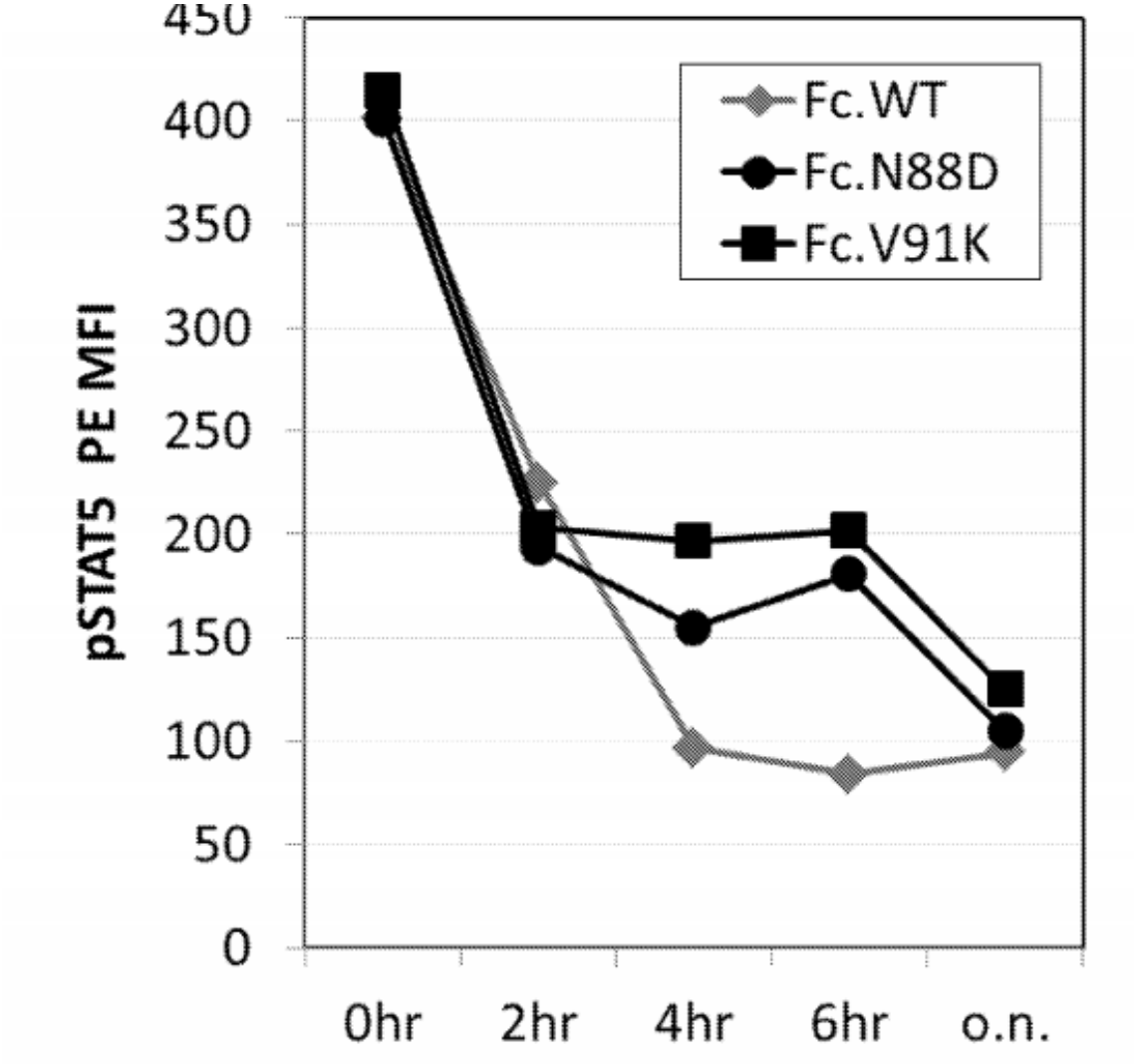

450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
pSTAT5 PE MFI
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.V91K
0hr
2hr
4hr
6hr
o.n.

FIGURA 9B

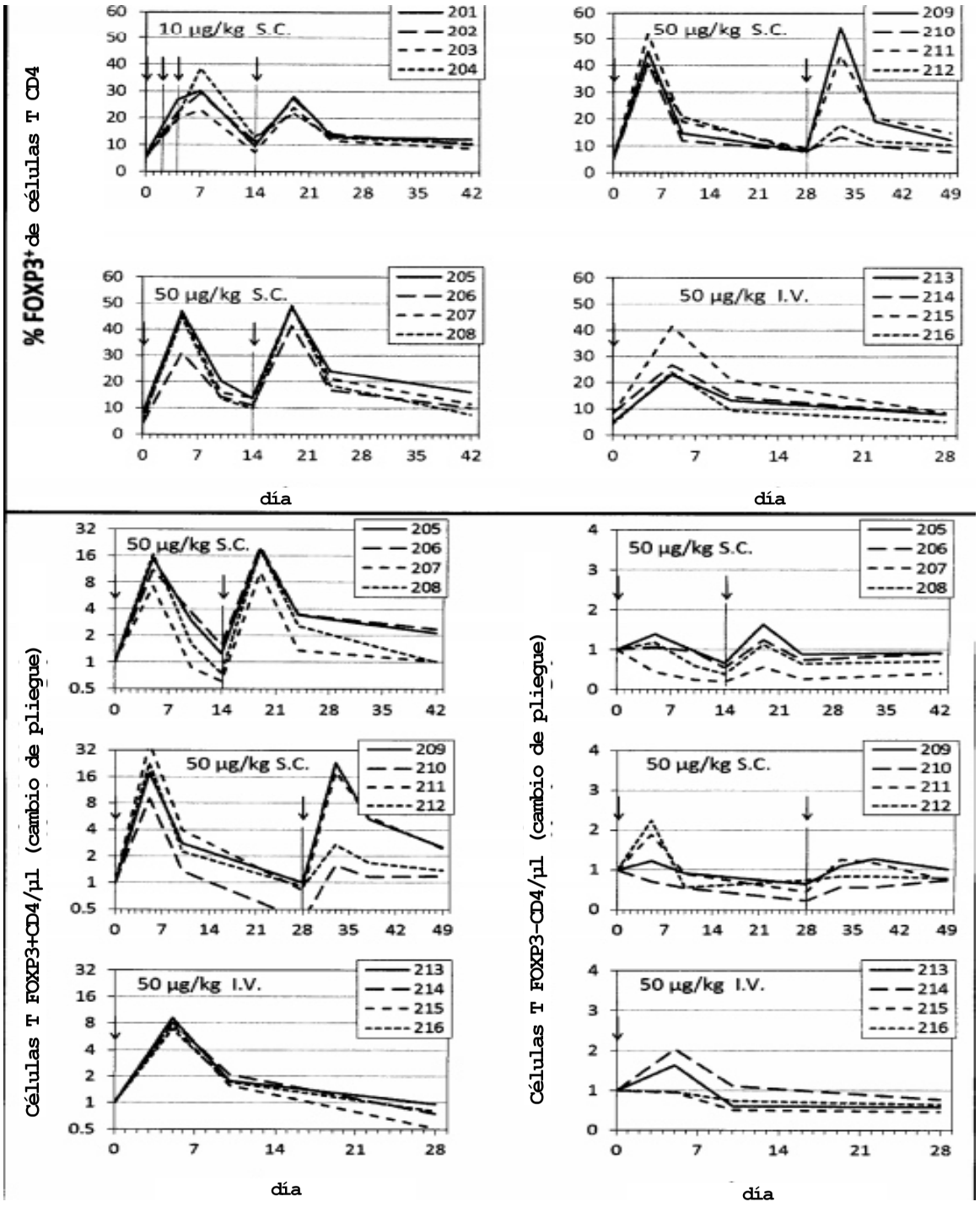

% FOXP3+ de células T CD4
10 µg/kg S.C.
201
202
203
204
50 µg/kg S.C.
209
210
211
212
50 µg/kg S.C.
205
206
207
208
50 µg/kg I.V.
213
214
215
216
día
Células T FOXP3+CD4/µl (cambio de pliegue)
Células T FOXP3-CD4/µl (cambio de pliegue)
50 µg/kg S.C.
50 µg/kg I.V.
día

FIGURA 10A

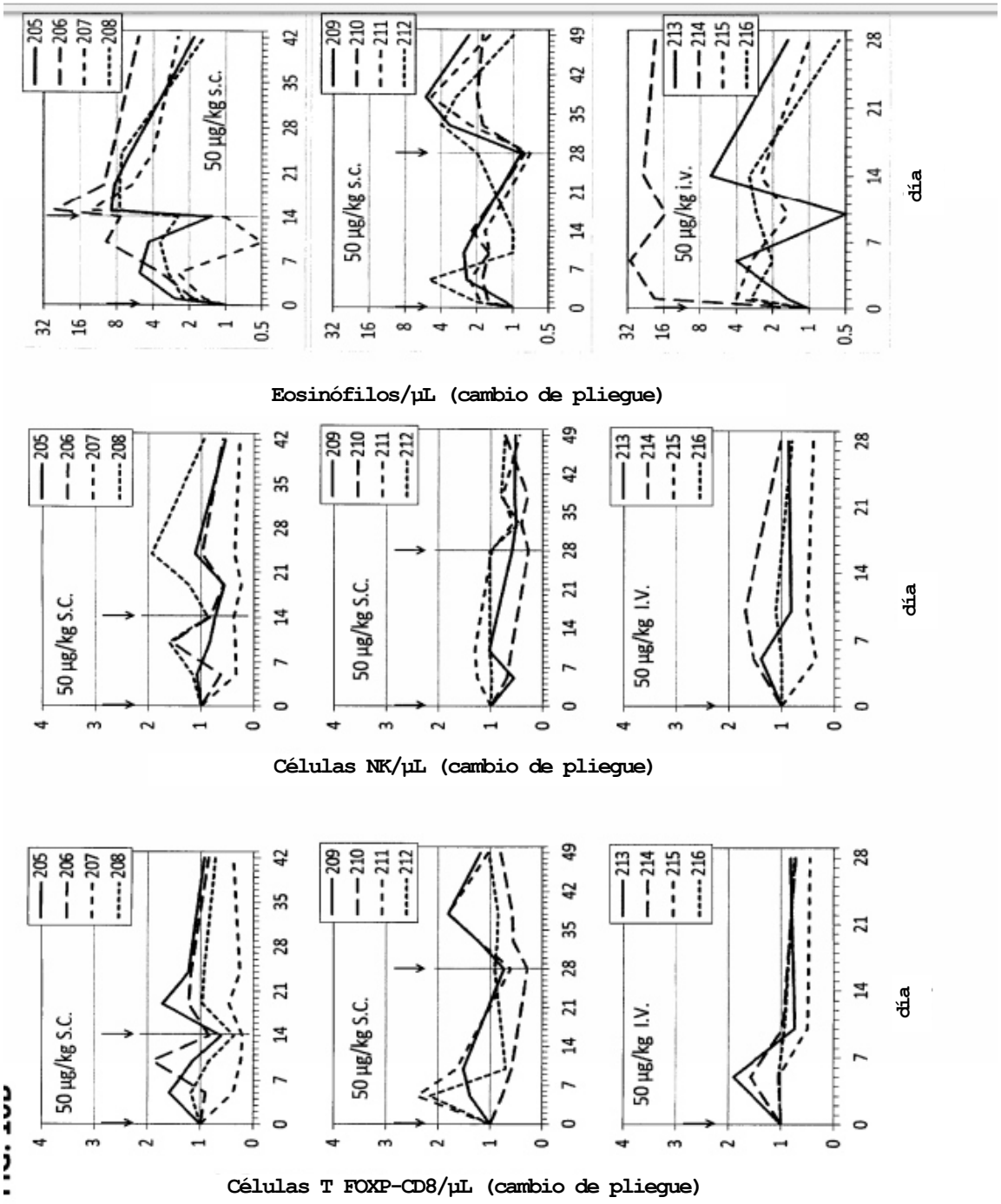

Eosinófilos/µL (cambio de pliegue)
Células NK/µL (cambio de pliegue)
Células T FOXP-CD8/µL (cambio de pliegue)
día
50 µg/kg s.c.
50 µg/kg S.C.
50 µg/kg i.v.
50 µg/kg I.V.
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216

FIGURA 10B

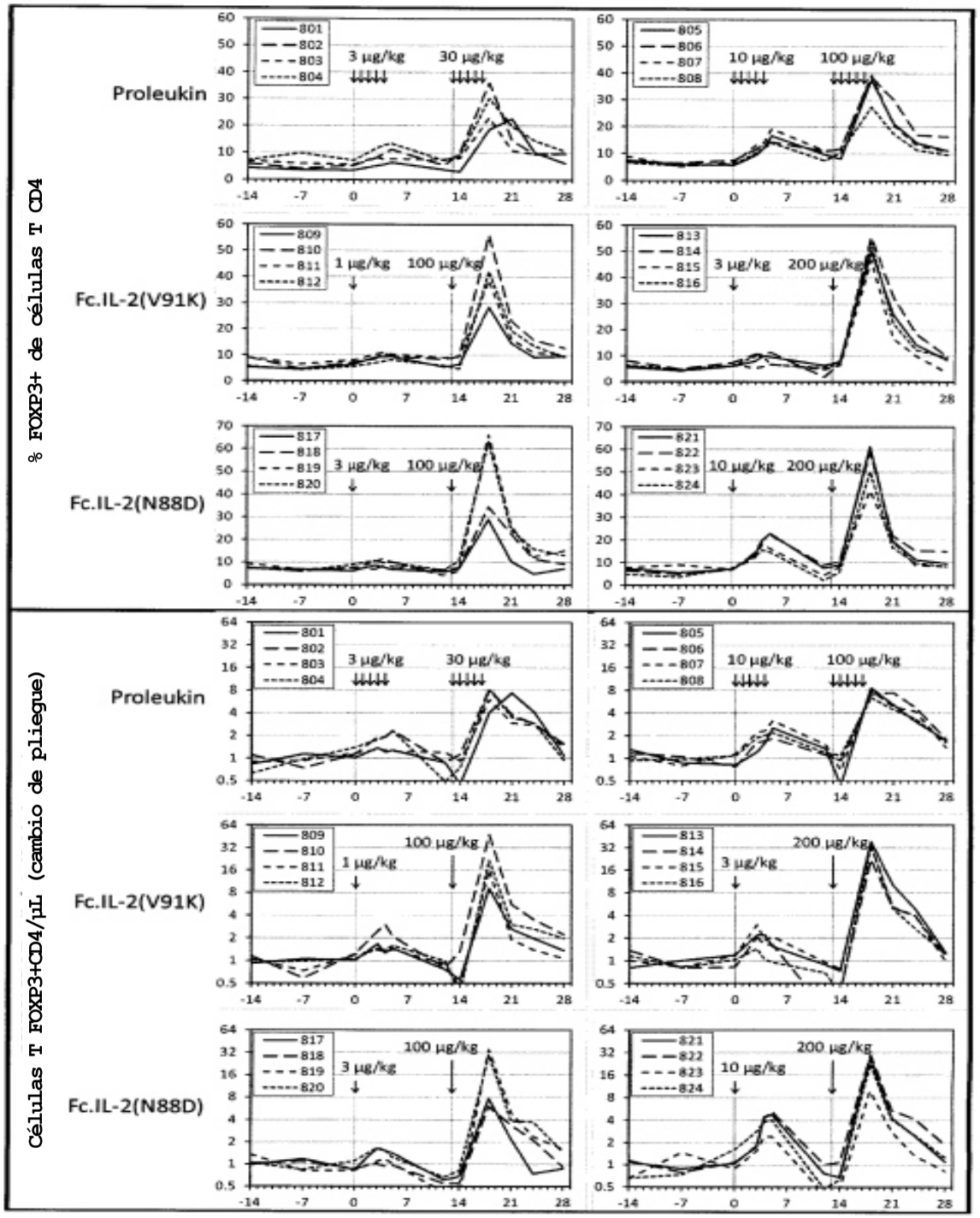

% FOXP3+ de células T CD4
Células T FOXP3+CD4/µL (cambio de pliegue)
Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
3 µg/kg
30 µg/kg
805
806
807
808
10 µg/kg
100 µg/kg
809
810
811
812
1 µg/kg
100 µg/kg
813
814
815
816
3 µg/kg
200 µg/kg
817
818
819
820
3 µg/kg
100 µg/kg
821
822
823
824
10 µg/kg
200 µg/kg

FIGURA 11A

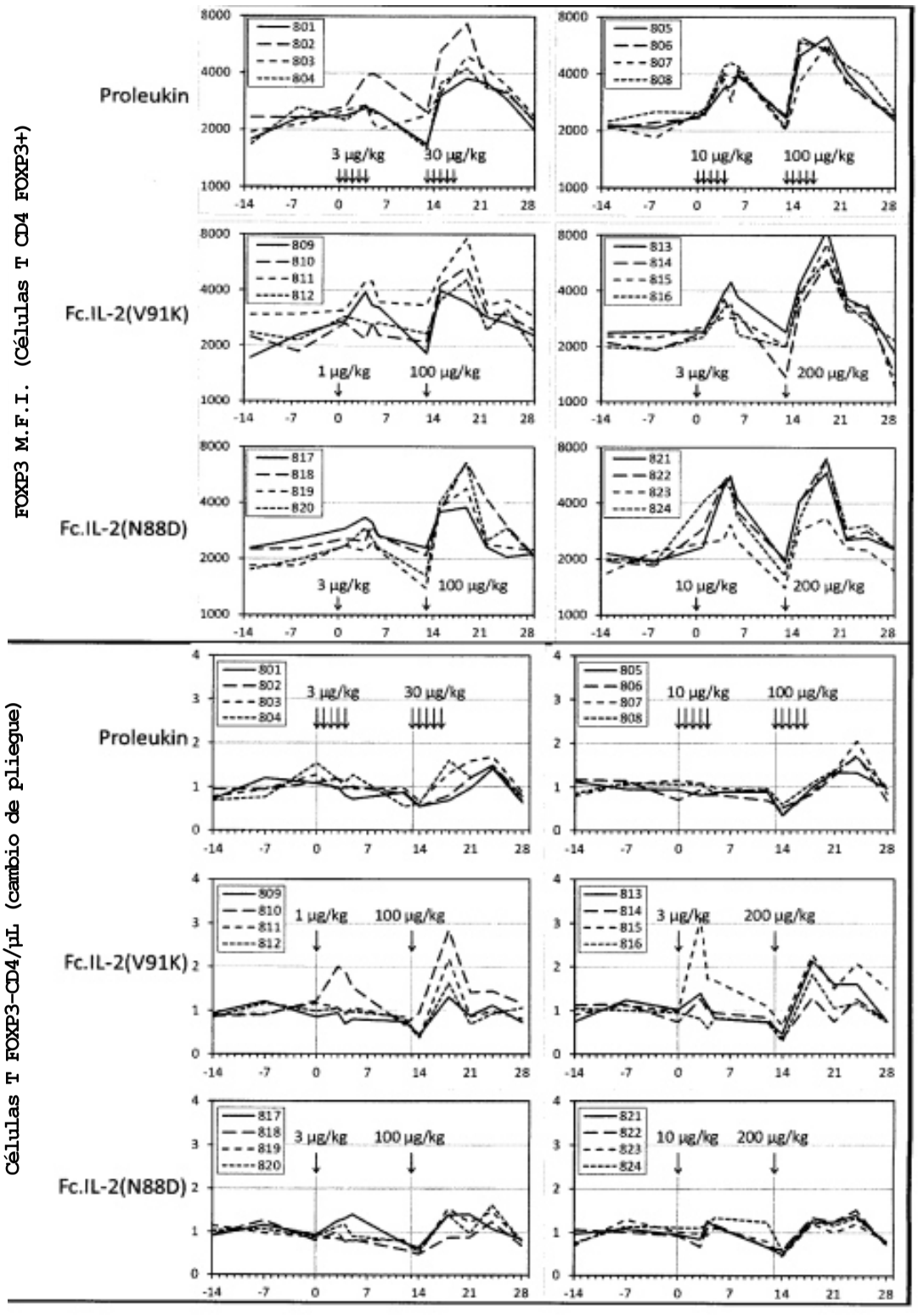

FOXP3 M.F.I. (Células T CD4 FOXP3+)
Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
3 µg/kg
30 µg/kg
10 µg/kg
100 µg/kg
1 µg/kg
200 µg/kg
Células T FOXP3-CD4/µL (cambio de pliegue)

FIGURA 11B

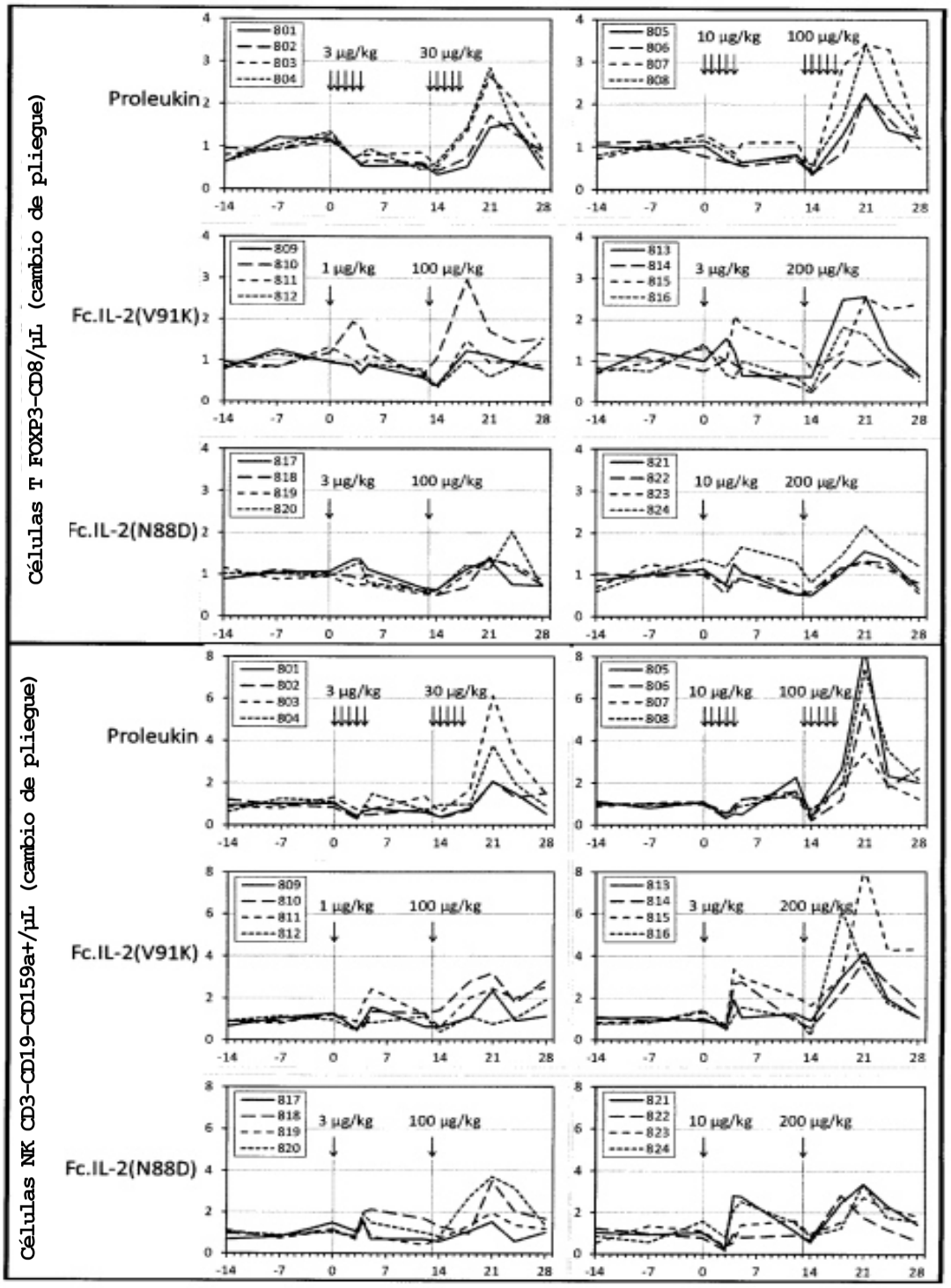

Células T FOXP3-CD8/µL (cambio de pliegue)
Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
3 µg/kg
30 µg/kg
805
806
807
808
10 µg/kg
100 µg/kg
809
810
811
812
1 µg/kg
100 µg/kg
813
814
815
816
3 µg/kg
200 µg/kg
817
818
819
820
3 µg/kg
100 µg/kg
821
822
823
824
10 µg/kg
200 µg/kg
Células NK CD3-CD19-CD159a+/µL (cambio de pliegue)
Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
3 µg/kg
30 µg/kg
805
806
807
808
10 µg/kg
100 µg/kg
809
810
811
812
1 µg/kg
100 µg/kg
813
814
815
816
3 µg/kg
200 µg/kg
817
818
819
820
3 µg/kg
100 µg/kg
821
822
823
824
10 µg/kg
200 µg/kg

FIGURA 11C

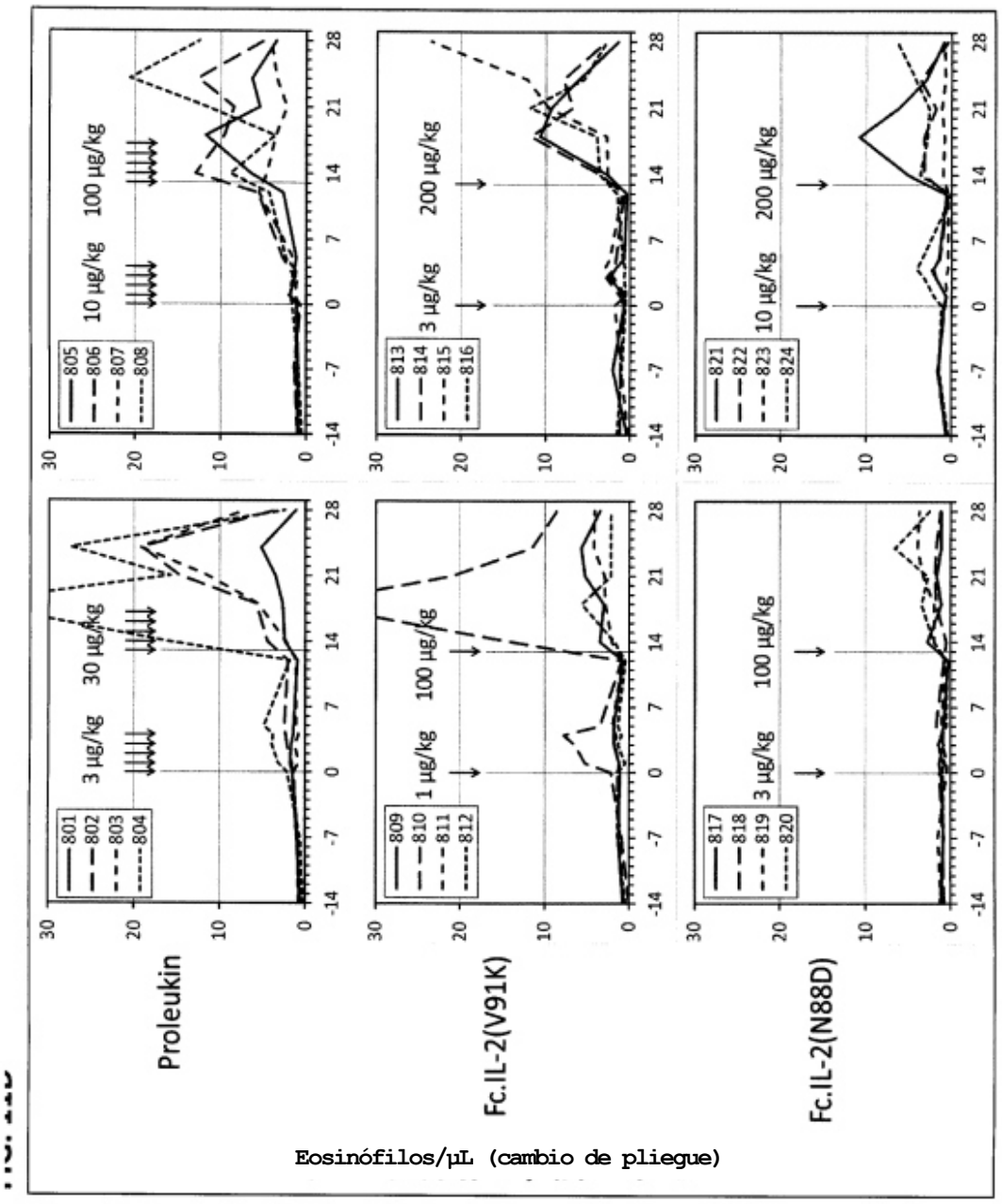

Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
Eosinófilos/µL (cambio de pliegue)
801
802
803
804
3 µg/kg
30 µg/kg
805
806
807
808
10 µg/kg
100 µg/kg
809
810
811
812
1 µg/kg
100 µg/kg
813
814
815
816
3 µg/kg
200 µg/kg
817
818
819
820
3 µg/kg
100 µg/kg
821
822
823
824
10 µg/kg
200 µg/kg

FIGURA 11D

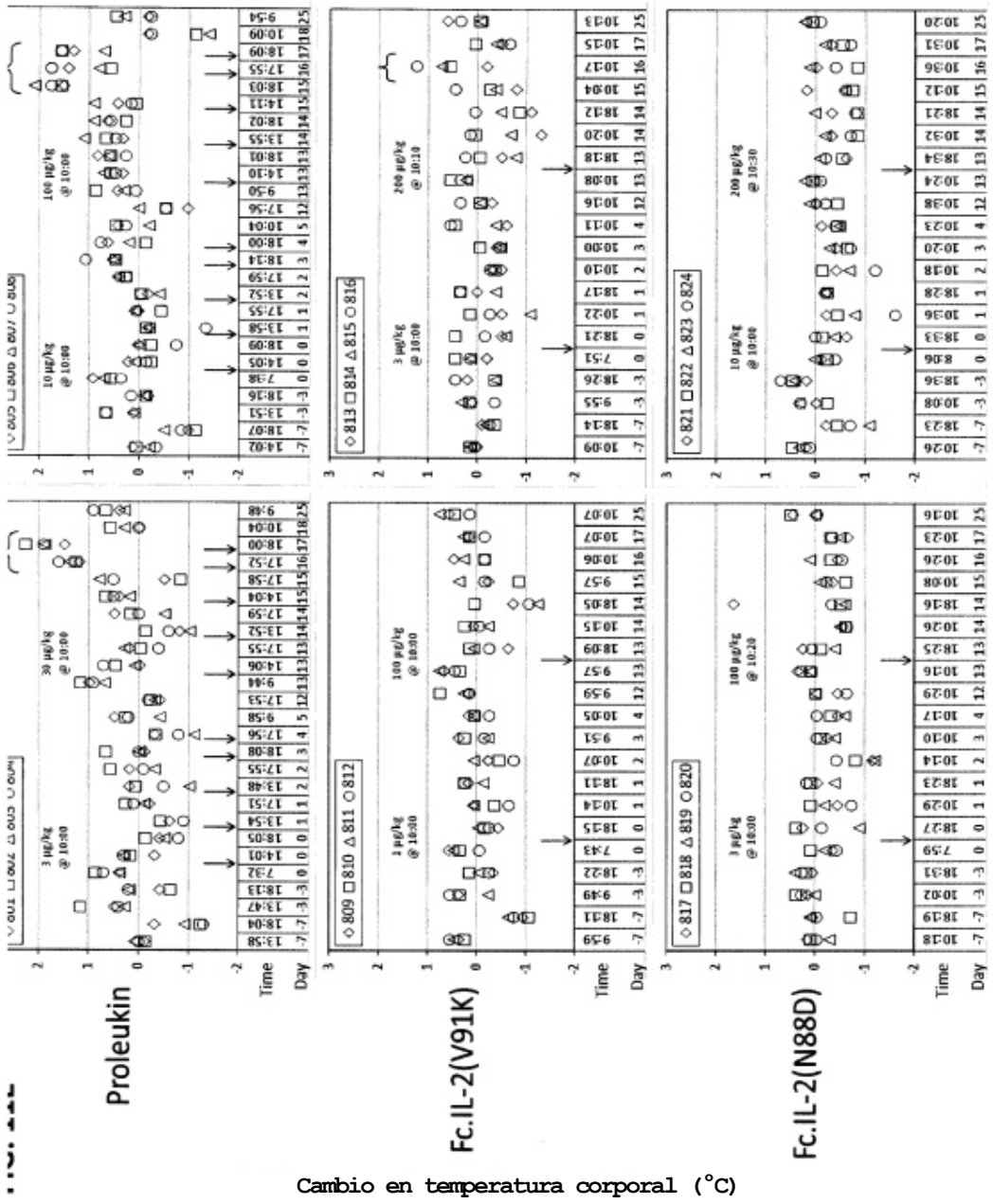

Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
Time
Day
Cambio en temperatura corporal (°C)

FIGURA 11E

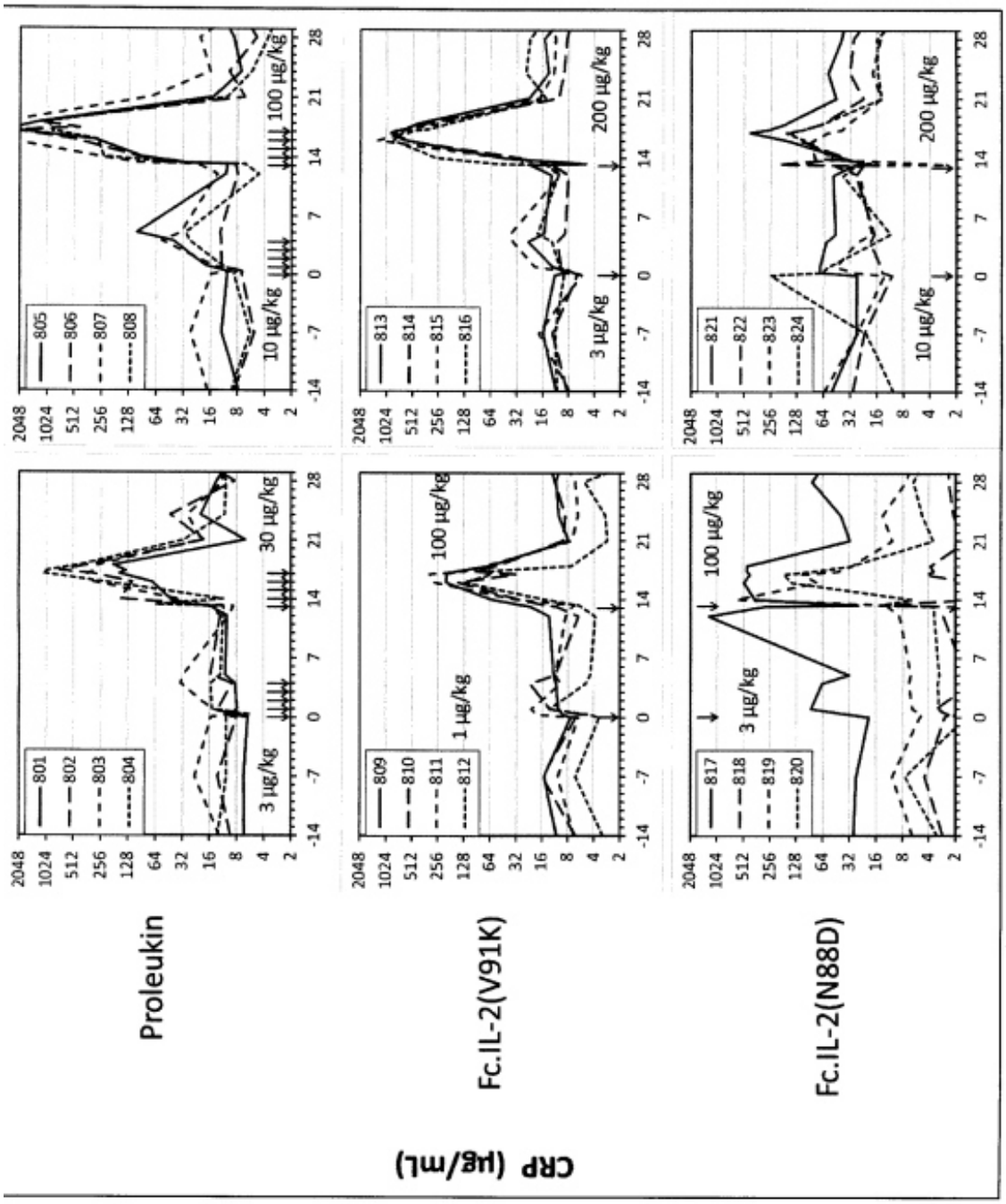

Proleukin
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
CRP (µg/mL)
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
3 µg/kg
10 µg/kg
30 µg/kg
100 µg/kg
1 µg/kg
3 µg/kg
10 µg/kg
100 µg/kg
200 µg/kg
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
-14
-7
0
7
14
21
28

FIGURA 11F

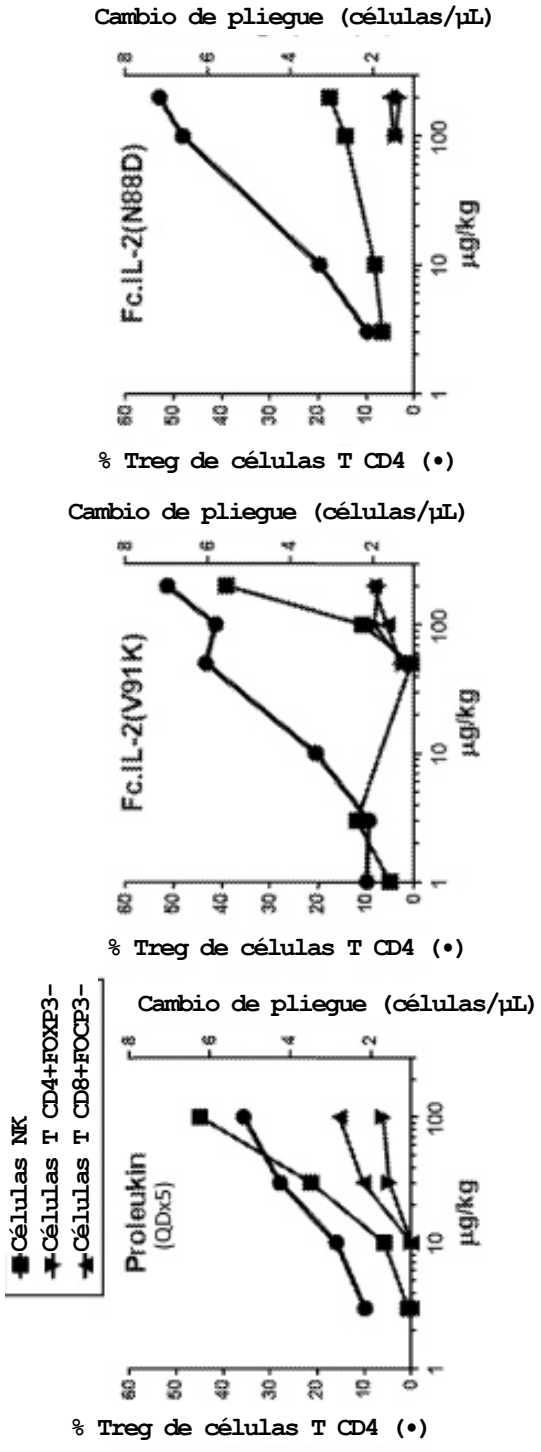


FIGURA 12A

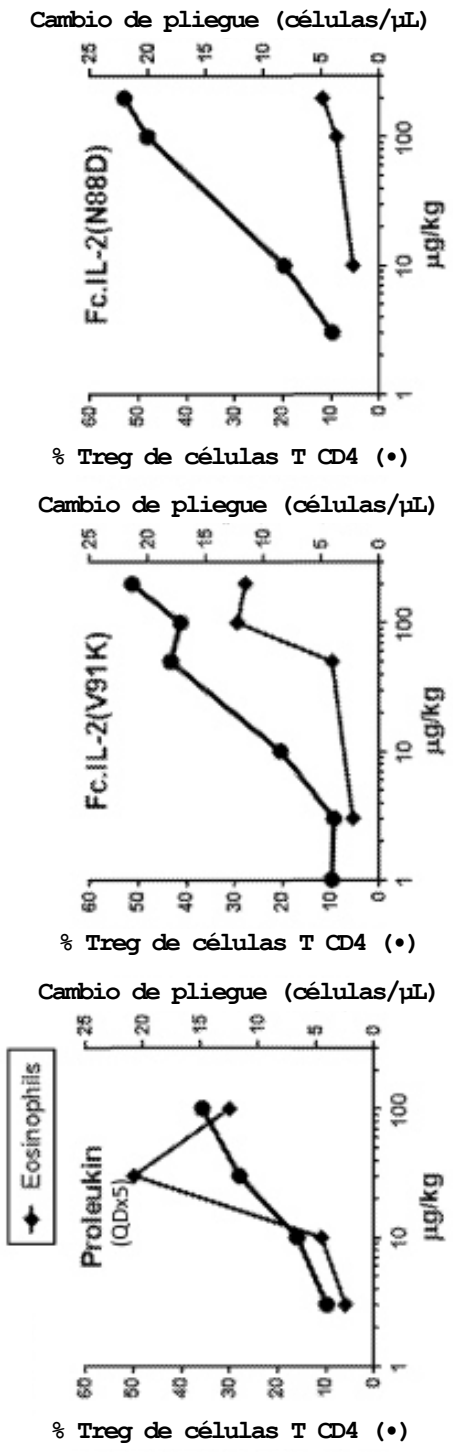


FIGURA 12B

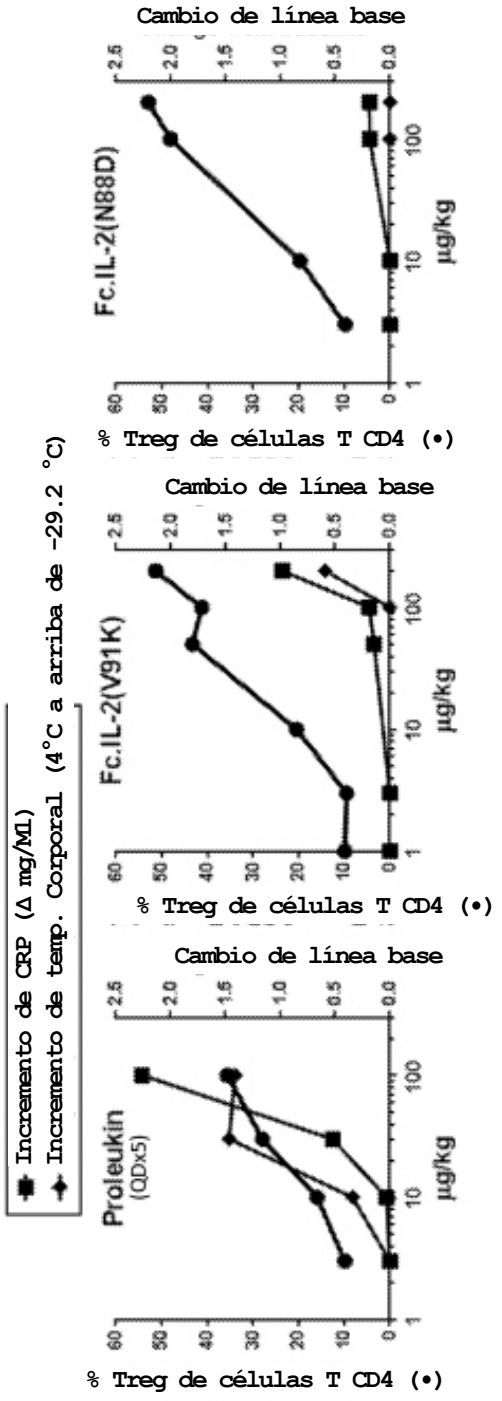


FIGURA 12C

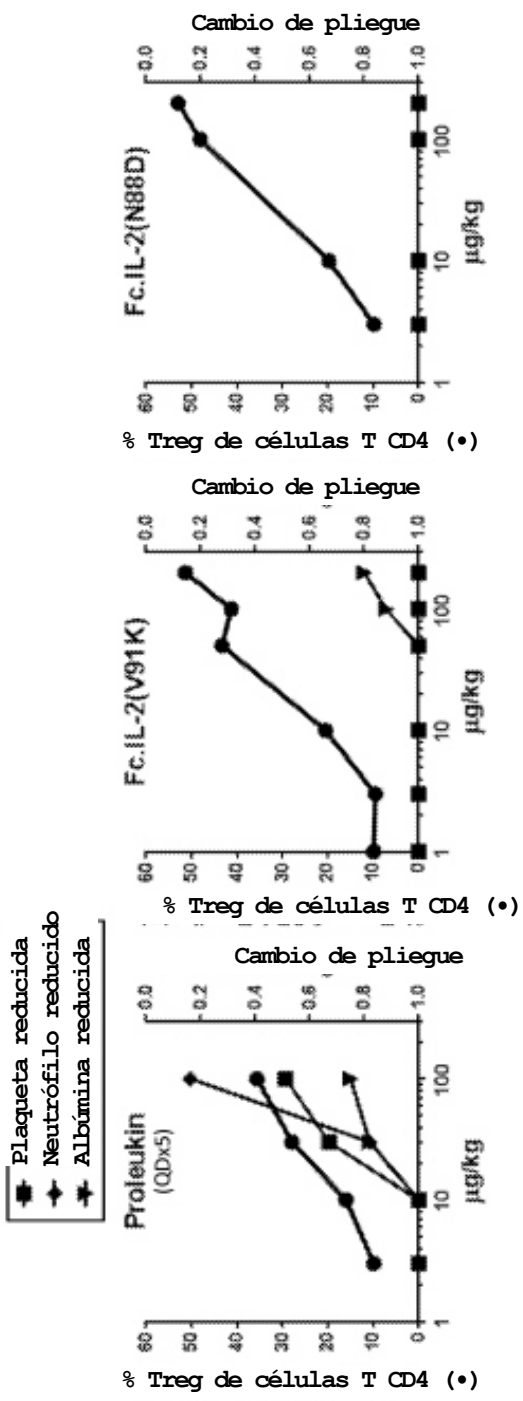


FIGURA 12D

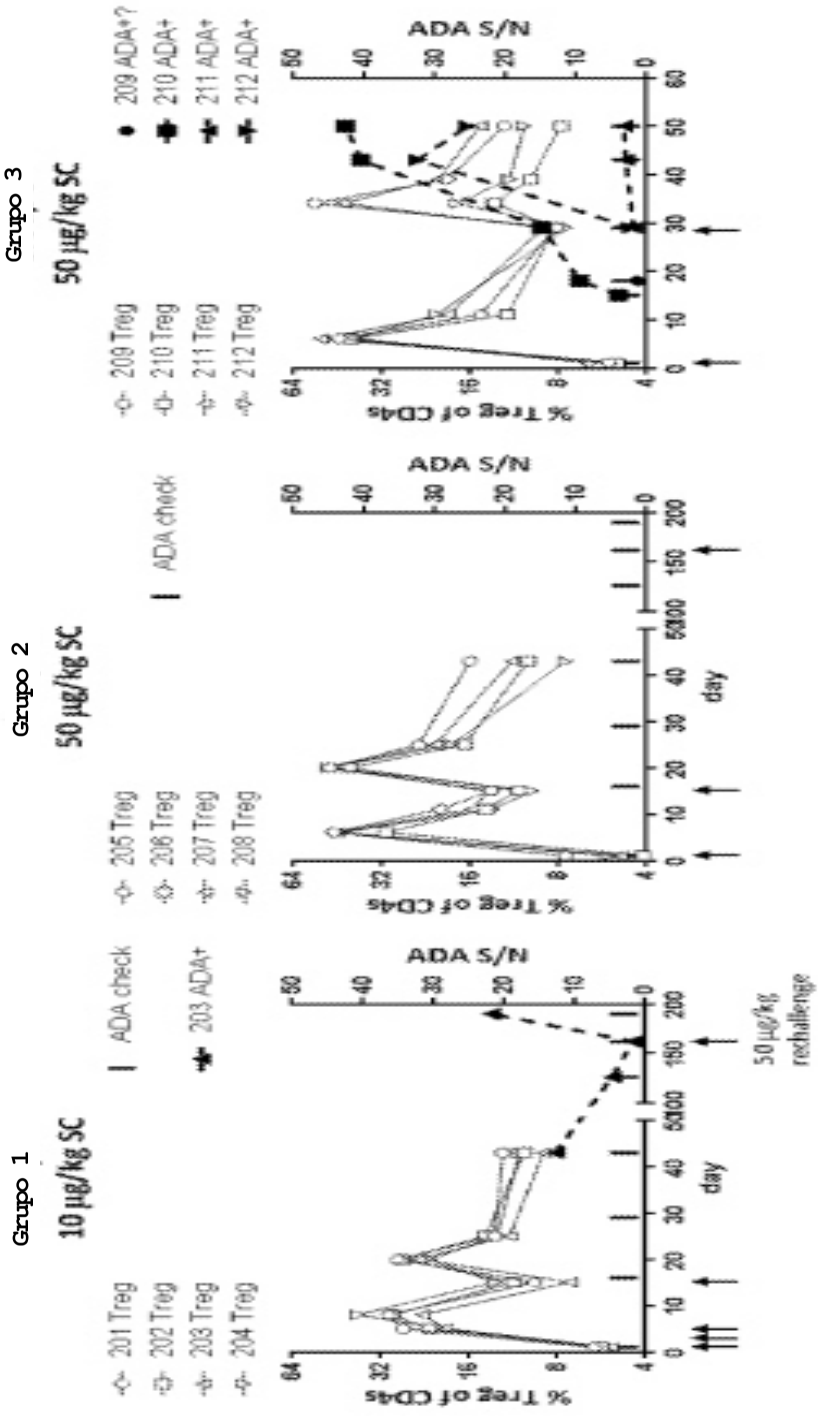
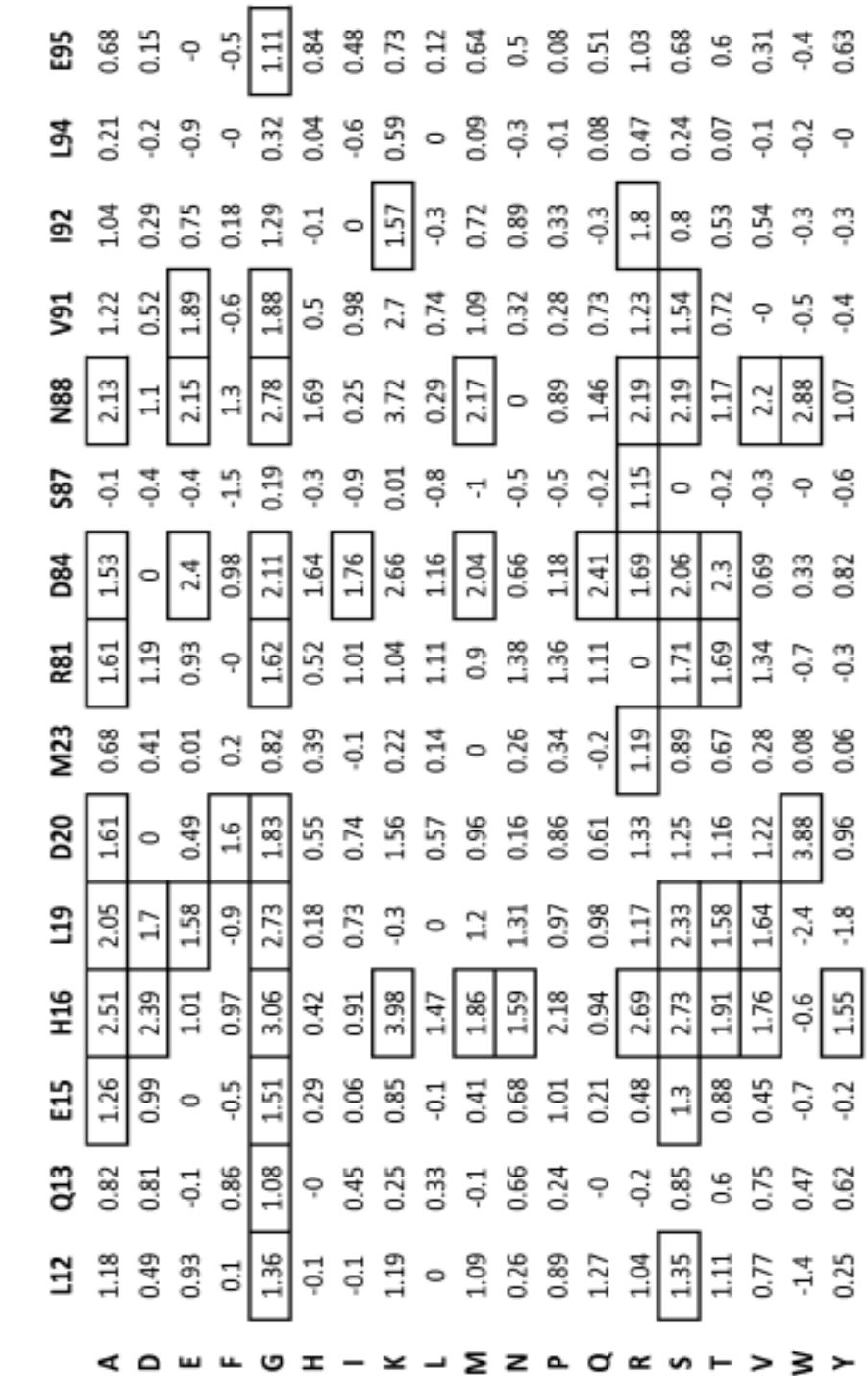
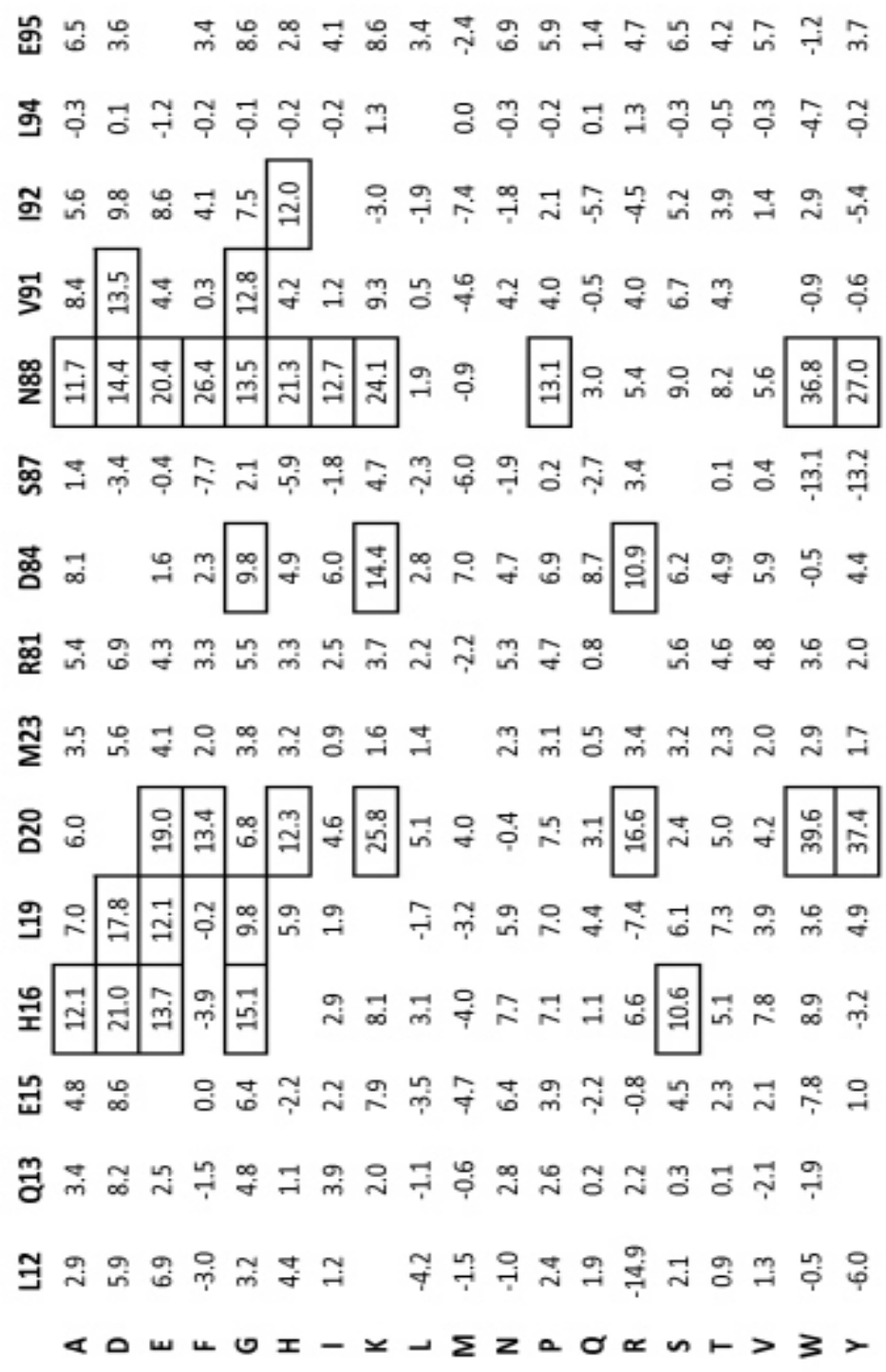

Grupo 1
10 µg/kg SC
ADA check
201 Treg
202 Treg
203 Treg
204 Treg
203 ADA+
% Treg of CD4s
ADA S/N
day
50 µg/kg rechallenge
Grupo 2
50 µg/kg SC
ADA check
205 Treg
206 Treg
207 Treg
208 Treg
Grupo 3
50 µg/kg SC
209 ADA+?
210 ADA+
211 ADA+
212 ADA+
209 Treg
210 Treg
211 Treg
212 Treg

FIGURA 13



	L12	Q13	E15	H16	L19	D20	M23	R81	D84	S87	N88	V91	I92	L94	E95
A	1.18	0.82	1.26	2.51	2.05	1.61	0.68	1.61	1.53	-0.1	2.13	1.22	1.04	0.21	0.68
D	0.49	0.81	0.99	2.39	1.7	0	0.41	1.19	0	-0.4	1.1	0.52	0.29	-0.2	0.15
E	0.93	-0.1	0	1.01	1.58	0.49	0.01	0.93	2.4	-0.4	2.15	1.89	0.75	-0.9	-0
F	0.1	0.86	-0.5	0.97	-0.9	1.6	0.2	-0	0.98	-1.5	1.3	-0.6	0.18	-0	-0.5
G	1.36	1.08	1.51	3.06	2.73	1.83	0.82	1.62	2.11	0.19	2.78	1.88	1.29	0.32	1.11
H	-0.1	-0	0.29	0.42	0.18	0.55	0.39	0.52	1.64	-0.3	1.69	0.5	-0.1	0.04	0.84
I	-0.1	0.45	0.06	0.91	0.73	0.74	-0.1	1.01	1.76	-0.9	0.25	0.98	0	-0.6	0.48
K	1.19	0.25	0.85	3.98	-0.3	1.56	0.22	1.04	2.66	0.01	3.72	2.7	1.57	0.59	0.73
L	0	0.33	-0.1	1.47	0	0.57	0.14	1.11	1.16	-0.8	0.29	0.74	-0.3	0	0.12
M	1.09	-0.1	0.41	1.86	1.2	0.96	0	0.9	2.04	-1	2.17	1.09	0.72	0.09	0.64
N	0.26	0.66	0.68	1.59	1.31	0.16	0.26	1.38	0.66	-0.5	0	0.32	0.89	-0.3	0.5
P	0.89	0.24	1.01	2.18	0.97	0.86	0.34	1.36	1.18	-0.5	0.89	0.28	0.33	-0.1	0.08
Q	1.27	-0	0.21	0.94	0.98	0.61	-0.2	1.11	2.41	-0.2	1.46	0.73	-0.3	0.08	0.51
R	1.04	-0.2	0.48	2.69	1.17	1.33	1.19	0	1.69	1.15	2.19	1.23	1.8	0.47	1.03
S	1.35	0.85	1.3	2.73	2.33	1.25	0.89	1.71	2.06	0	2.19	1.54	0.8	0.24	0.68
T	1.11	0.6	0.88	1.91	1.58	1.16	0.67	1.69	2.3	-0.2	1.17	0.72	0.53	0.07	0.6
V	0.77	0.75	0.45	1.76	1.64	1.22	0.28	1.34	0.69	-0.3	2.2	-0	0.54	-0.1	0.31
W	-1.4	0.47	-0.7	-0.6	-2.4	3.88	0.08	-0.7	0.33	-0	2.88	-0.5	-0.3	-0.2	-0.4
Y	0.25	0.62	-0.2	1.55	-1.8	0.96	0.06	-0.3	0.82	-0.6	1.07	-0.4	-0.3	-0	0.63

FIGURA 14



	L12	Q13	E15	H16	L19	D20	M23	R81	D84	S87	N88	V91	I92	L94	E95
A	2.9	3.4	4.8	12.1	7.0	6.0	3.5	5.4	8.1	1.4	11.7	8.4	5.6	-0.3	6.5
D	5.9	8.2	8.6	21.0	17.8		5.6	6.9		-3.4	14.4	13.5	9.8	0.1	3.6
E	6.9	2.5		13.7	12.1	19.0	4.1	4.3	1.6	-0.4	20.4	4.4	8.6	-1.2	
F	-3.0	-1.5	0.0	-3.9	-0.2	13.4	2.0	3.3	2.3	-7.7	26.4	0.3	4.1	-0.2	3.4
G	3.2	4.8	6.4	15.1	9.8	6.8	3.8	5.5	9.8	2.1	13.5	12.8	7.5	-0.1	8.6
H	4.4	1.1	-2.2		5.9	12.3	3.2	3.3	4.9	-5.9	21.3	4.2	12.0	-0.2	2.8
I	1.2	3.9	2.2	2.9	1.9	4.6	0.9	2.5	6.0	-1.8	12.7	1.2		-0.2	4.1
K		2.0	7.9	8.1		25.8	1.6	3.7	14.4	4.7	24.1	9.3	-3.0	1.3	8.6
L	-4.2	-1.1	-3.5	3.1	-1.7	5.1	1.4	2.2	2.8	-2.3	1.9	0.5	-1.9		3.4
M	-1.5	-0.6	-4.7	-4.0	-3.2	4.0		-2.2	7.0	-6.0	-0.9	-4.6	-7.4	0.0	-2.4
N	-1.0	2.8	6.4	7.7	5.9	-0.4	2.3	5.3	4.7	-1.9		4.2	-1.8	-0.3	6.9
P	2.4	2.6	3.9	7.1	7.0	7.5	3.1	4.7	6.9	0.2	13.1	4.0	2.1	-0.2	5.9
Q	1.9	0.2	-2.2	1.1	4.4	3.1	0.5	0.8	8.7	-2.7	3.0	-0.5	-5.7	0.1	1.4
R	-14.9	2.2	-0.8	6.6	-7.4	16.6	3.4		10.9	3.4	5.4	4.0	-4.5	1.3	4.7
S	2.1	0.3	4.5	10.6	6.1	2.4	3.2	5.6	6.2		9.0	6.7	5.2	-0.3	6.5
T	0.9	0.1	2.3	5.1	7.3	5.0	2.3	4.6	4.9	0.1	8.2	4.3	3.9	-0.5	4.2
V	1.3	-2.1	2.1	7.8	3.9	4.2	2.0	4.8	5.9	0.4	5.6		1.4	-0.3	5.7
W	-0.5	-1.9	-7.8	8.9	3.6	39.6	2.9	3.6	-0.5	-13.1	36.8	-0.9	2.9	-4.7	-1.2
Y	-6.0		1.0	-3.2	4.9	37.4	1.7	2.0	4.4	-13.2	27.0	-0.6	-5.4	-0.2	3.7

FIGURA 15

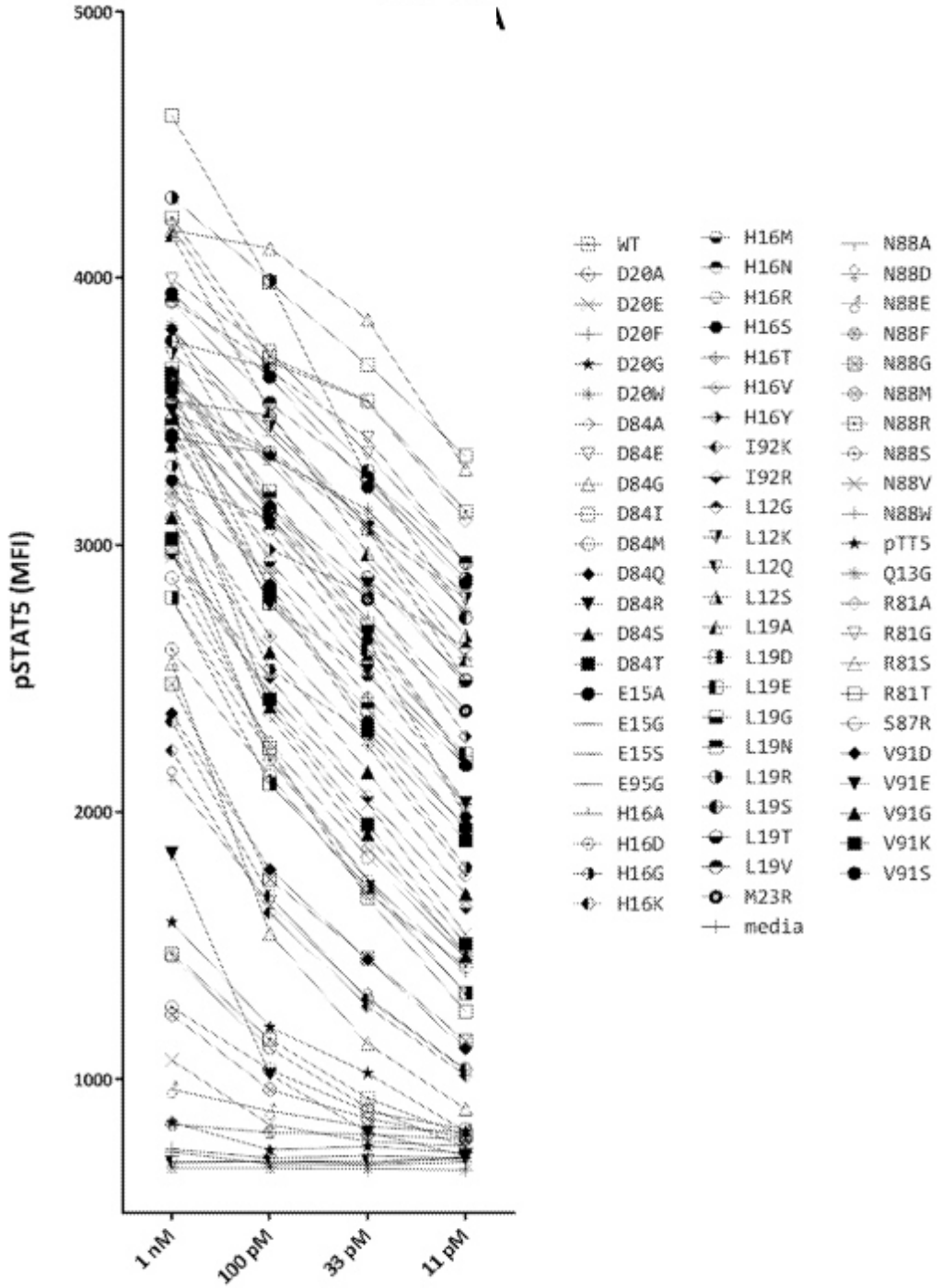

pSTAT5 (MFI)
5000
4000
3000
2000
1000
1 nM
100 pM
33 pM
11 pM
WT
D20A
D20E
D20F
D20G
D20W
D84A
D84E
D84G
D84I
D84M
D84Q
D84R
D84S
D84T
E15A
E15G
E15S
E95G
H16A
H16D
H16G
H16K
H16M
H16N
H16R
H16S
H16T
H16V
H16Y
I92K
I92R
L12G
L12K
L12Q
L12S
L19A
L19D
L19E
L19G
L19N
L19R
L19S
L19T
L19V
M23R
media
N88A
N88D
N88E
N88F
N88G
N88M
N88R
N88S
N88V
N88W
pTTS
Q13G
R81A
R81G
R81S
R81T
S87R
V91D
V91E
V91G
V91K
V91S

FIGURA 16A

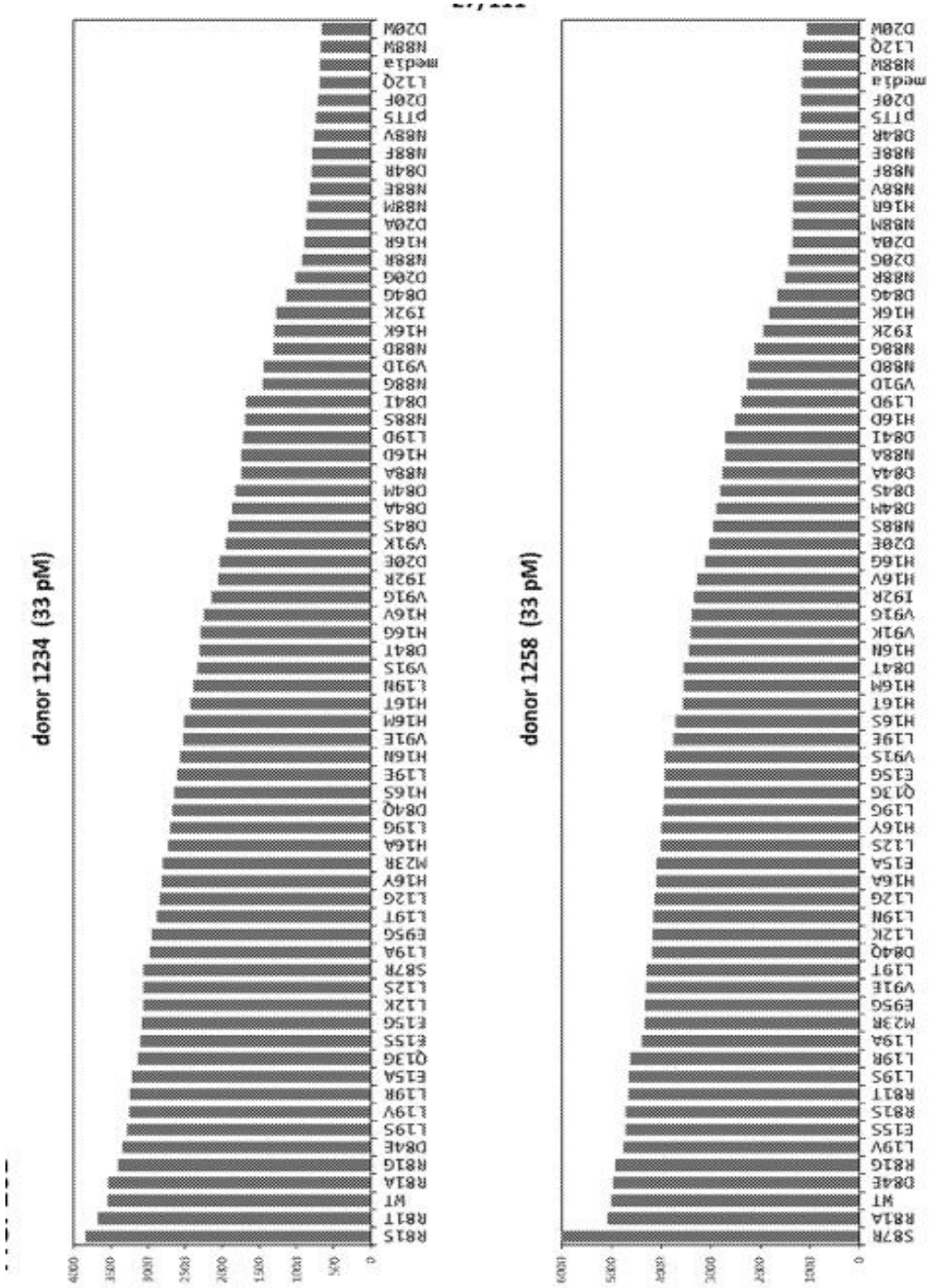

donor 1234 (33 pM)
R81S
R81T
WT
R81A
R81G
D84E
L19S
L19V
R81S
R81T
L19S
L19R
L19A
M23R
E95G
V91E
D84Q
L12K
L19N
L12G
H16A
E15A
L12S
H16V
L19G
Q13G
E15G
V91S
H16S
L19E
H16T
H16M
D84T
H16N
V91K
V91G
I92R
H16V
H16G
D20E
V91K
D84S
D84A
D84M
N88A
H16D
L19D
N88S
D84I
V91D
N88G
N88D
I92K
H16K
D84G
N88R
D20G
D20A
H16R
N88M
D20W
N88W
media
L12Q
D20F
P11S
N88V
D84R
N88F
N88E
D84R
D20G
N88R
H16K
I92K
V91D
N88G
V91G
D84S
D84A
N88A
D84M
H16D
L19D
D84I
H16V
I92R
V91K
H16N
D84T
H16M
H16T
H16S
L19E
V91S
E15G
Q13G
L19G
H16Y
L12S
H16A
E15A
L12G
L19N
L12K
D84Q
L19T
V91E
E95G
M23R
L19A
L19R
R81T
L19S
L19V
E15S
R81S
R81G
D84E
WT
R81A
S87R
D20W
N88W
media
L12Q
D20F
P11S
D84R
N88E
N88F
N88V
H16R
N88M
D20A
D20G
N88R
D84G
H16K
I92K
N88G
N88D
V91D
L19D
D84I
H16D
D84S
D84M
N88S
D20E
H16G
H16V
I92R
V91G
V91K
H16N
D84T
H16M
H16T
H16S
L19E
V91S
E15G
Q13G
L19G
H16Y
L12S
H16A
E15A
L12G
L19N
L12K
D84Q
L19T
V91E
E95G
M23R
L19A
L19R
R81S
R81T
L19S
L19V
D84E
WT
R81G
R81A
S87R

FIGURA 16B

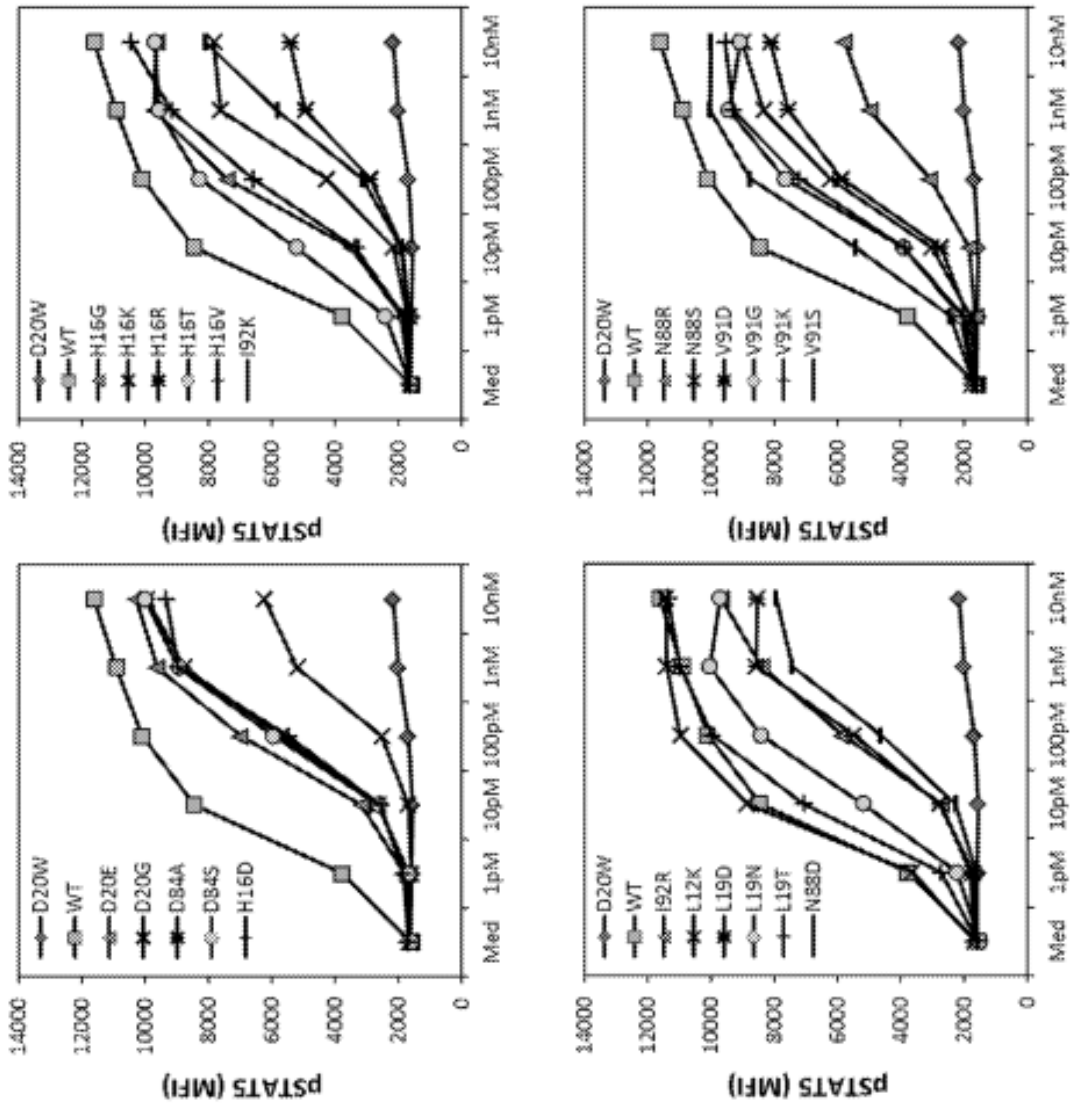

pSTAT5 (MFI)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
Med
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM
D20W
WT
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S

FIGURA 17

Proliferación de FOXP3-CD4+

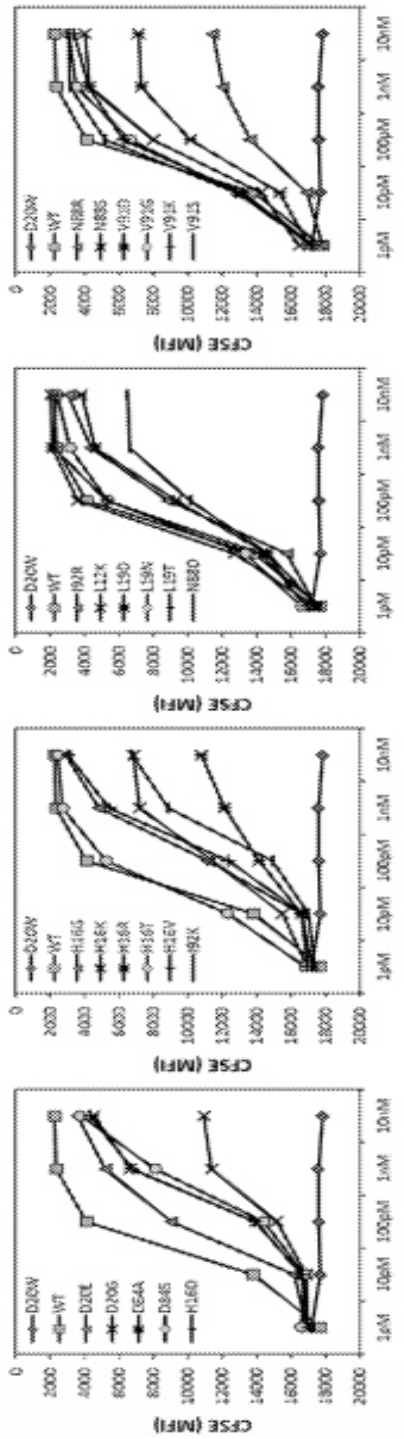


FIGURA 18A

Proliferación de FOXP3-CD8+

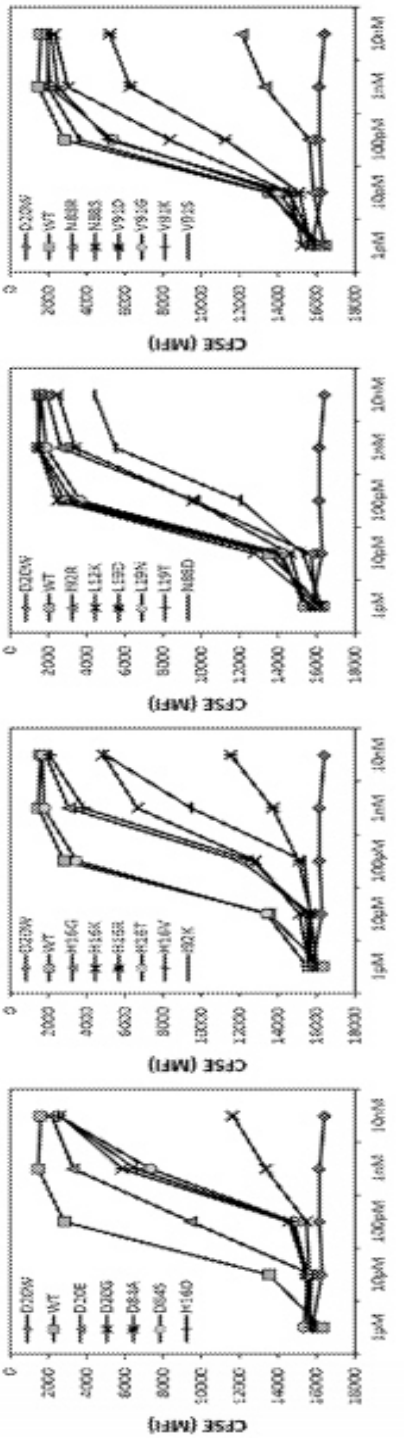


FIGURA 18B

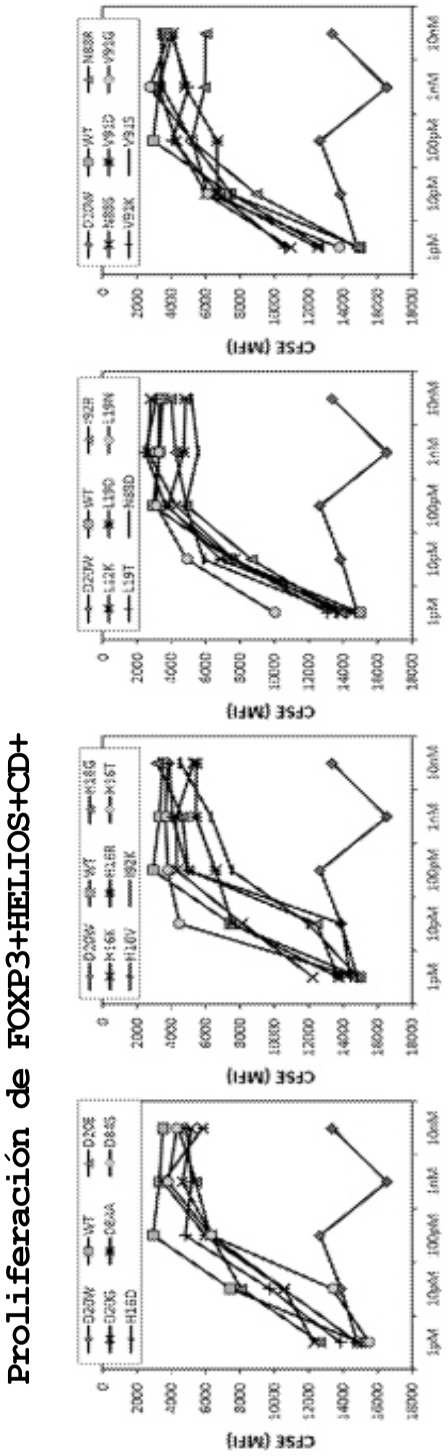


FIGURA 18C

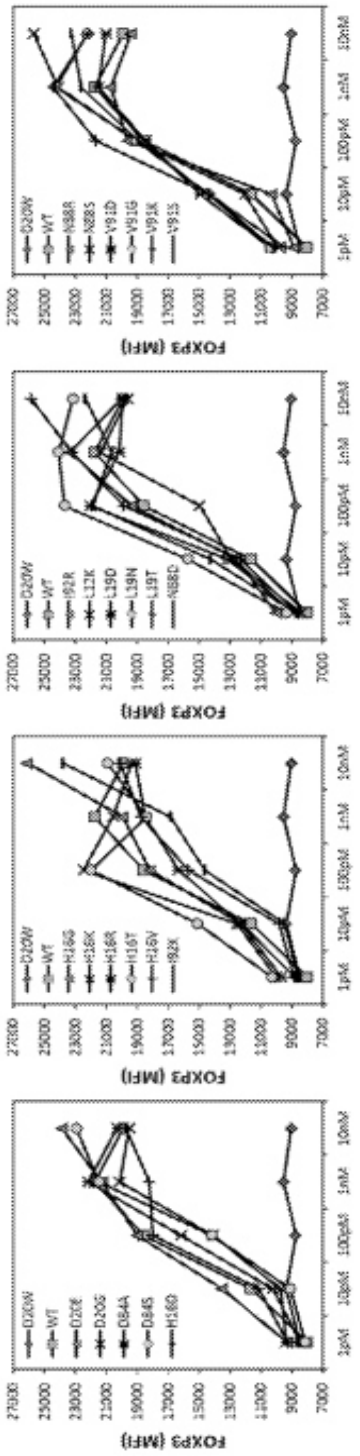


FIGURA 18D

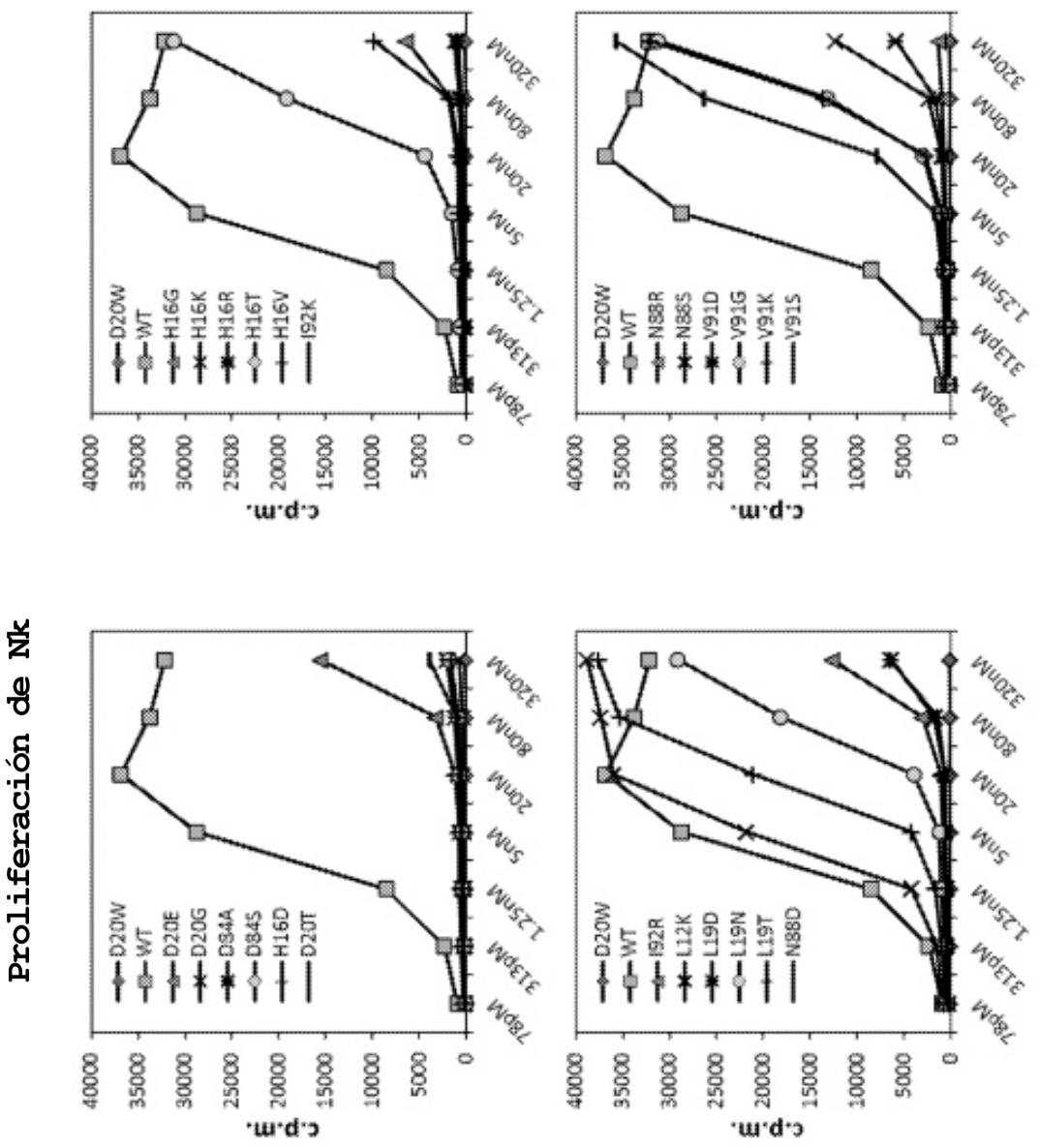

Proliferación de Nk
c.p.m.
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
78pM
313pM
1.25nM
5nM
20nM
80nM
320nM
D20W
WT
D20E
D20G
D34A
D84S
H16D
D20T
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D

FIGURA 19

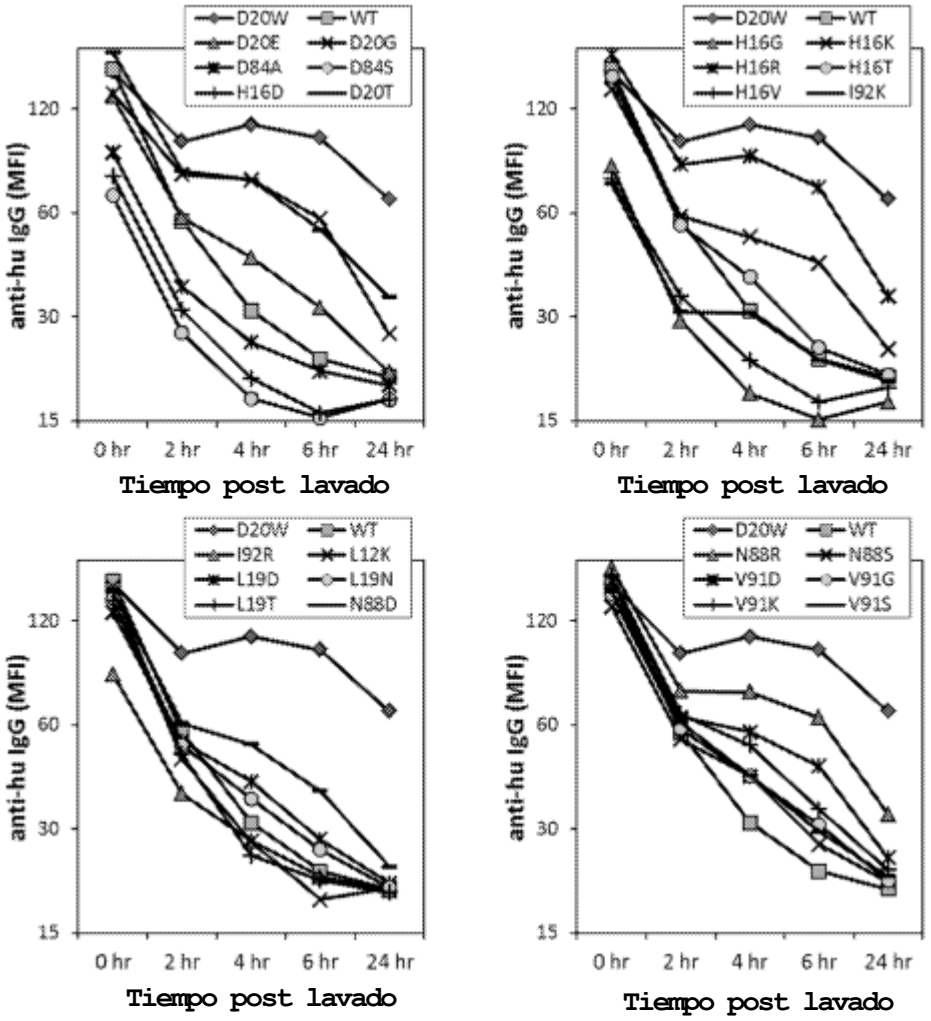

D20W
WT
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
D20T
anti-hu IgG (MFI)
120
60
30
15
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
Tiempo post lavado
D20W
WT
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
anti-hu IgG (MFI)
120
60
30
15
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
Tiempo post lavado
D20W
WT
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D
anti-hu IgG (MFI)
120
60
30
15
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
Tiempo post lavado
D20W
WT
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
anti-hu IgG (MFI)
120
60
30
15
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
Tiempo post lavado

FIGURA 20A

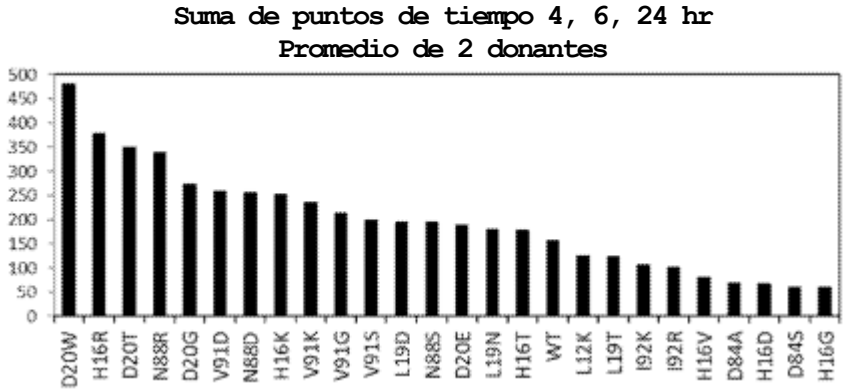

Suma de puntos de tiempo 4, 6, 24 hr
Promedio de 2 donantes
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
D20W
H16R
D20T
N88R
D20G
V91D
N88D
H16K
V91K
V91G
V91S
L19D
N88S
D20E
L19N
H16T
WT
L12K
L19T
I92K
I92R
H16V
D84A
H16D
D84S
H16G

FIGURA 20B

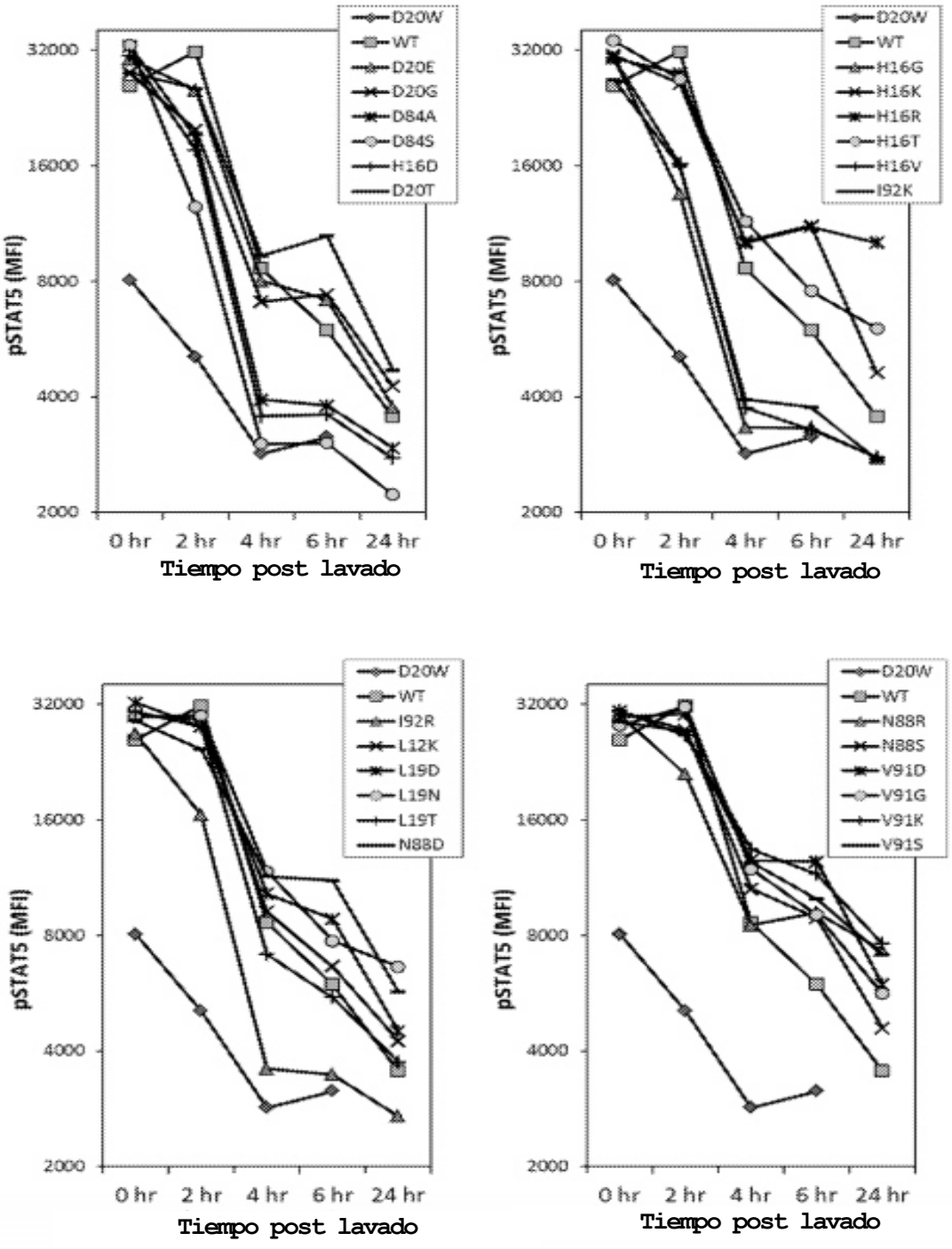

D20W
WT
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
D20T
pSTAT5 (MFI)
32000
16000
8000
4000
2000
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
Tiempo post lavado
D20W
WT
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
pSTAT5 (MFI)
Tiempo post lavado
D20W
WT
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D
pSTAT5 (MFI)
Tiempo post lavado
D20W
WT
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
pSTAT5 (MFI)
Tiempo post lavado

FIGURA 21

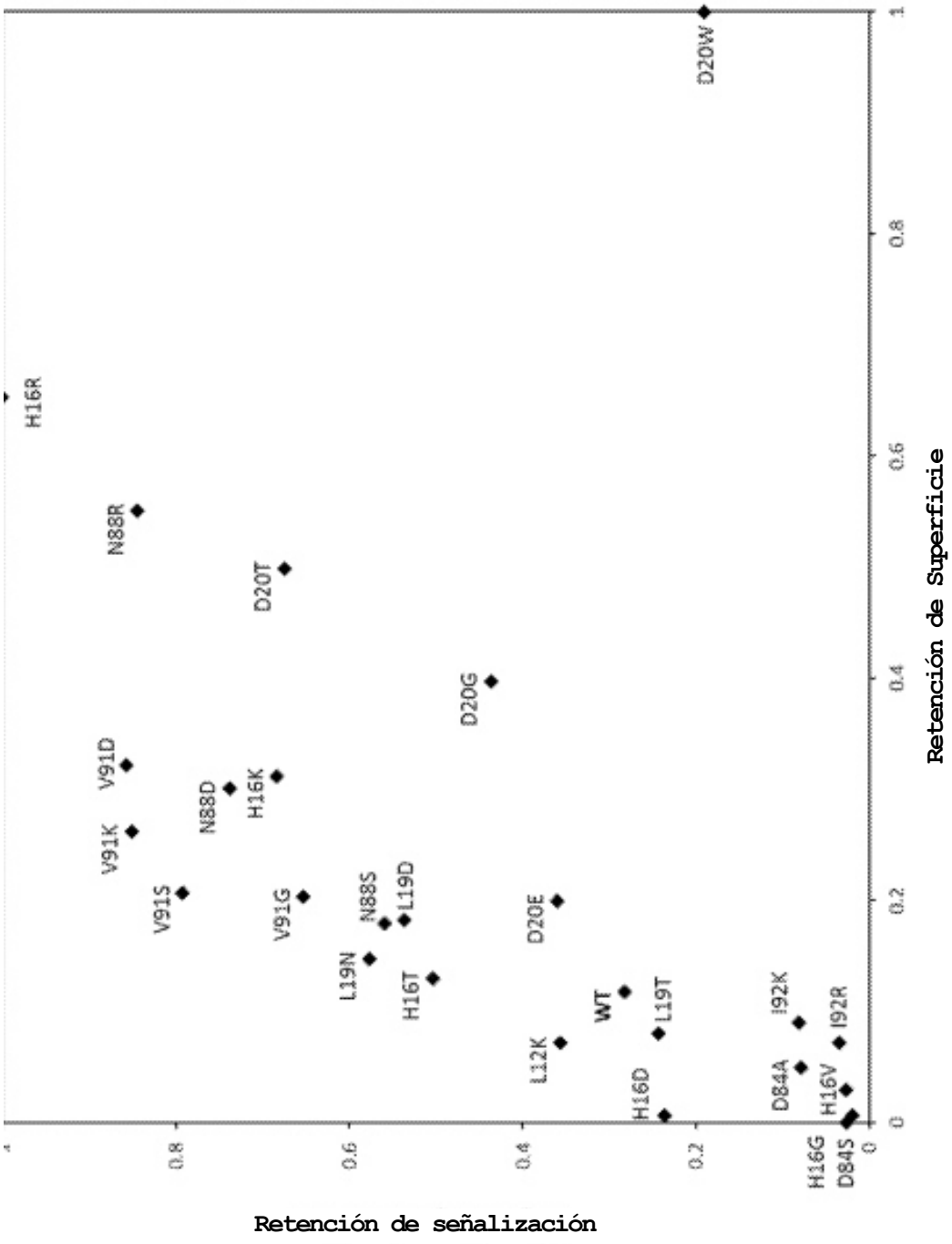

H16R
N88R
D20T
V91D
V91K
N88D
H16K
D20G
V91S
V91G
N88S
L19D
D20E
L19N
H16T
WT
L19T
L12K
H16D
I92K
D84A
I92R
H16V
H16G
D84S
D20W
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
Retención de señalización
Retención de Superficie

FIGURA 22

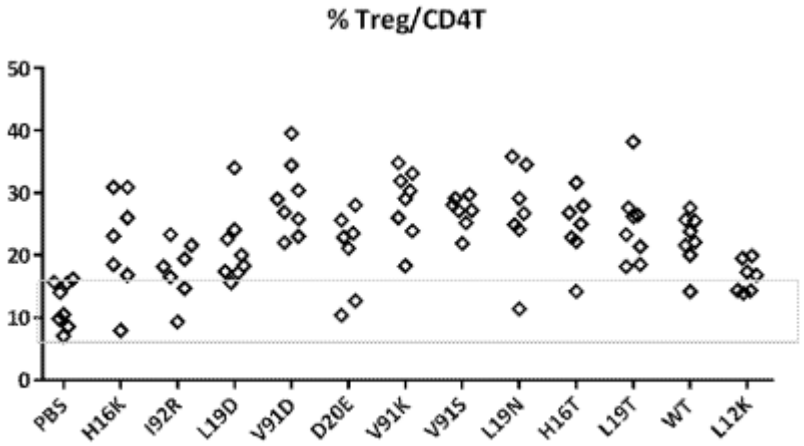

% Treg/CD4T
50
40
30
20
10
0
PBS
H16K
I92R
L19D
V91D
D20E
V91K
V91S
L19N
H16T
L19T
WT
L12K

FIGURA 23A

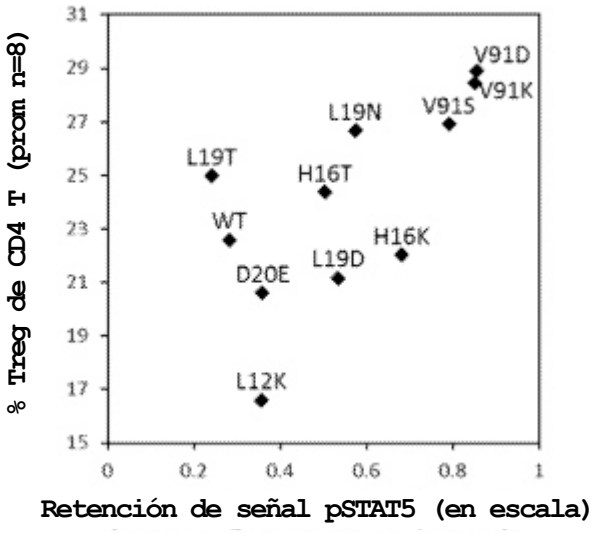

% Treg de CD4 T (prom n=8)
Retención de señal pSTAT5 (en escala)
31
29
27
25
23
21
19
17
15
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
V91D
V91K
V91S
L19N
L19T
H16T
WT
H16K
L19D
D20E
L12K

FIGURA 23B

Fc(N297G_delK)::G4S::IL-2(L12G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQGQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQKQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12Q, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQQQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQSQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24A

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(Q13G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLGLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLAHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLGHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLSHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24B

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEGLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEKLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24C

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEMLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16N, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLERLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLESLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24D

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLETLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEVLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16Y, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEYLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24E

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLEDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLGDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19N, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24F

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLRDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLSDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLTDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLVDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24G

G1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20A, C125A)

IDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
ʏRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
ΓLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
ʛATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

G1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20E, C125A)

IDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
ʏRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
ΓLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLELQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
ʛATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

G1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20F, C125A)

IDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
ʏRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
ΓLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
ʛATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

G1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20G, C125A)

IDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
ʏRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
ΓLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLGLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
ʛATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24H

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20W, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLWLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(M23R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQRILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLAPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLGPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24I

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLSPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLTPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRALISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRELISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24J

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRGLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84I, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRILISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRMLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84Q, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRQLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24K

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRTLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(S87R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24L

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISEINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88F, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISFINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24M

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISMINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISVINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88W, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISWINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24N

;G1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINDIVLELK
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

;G1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELK
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

;G1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINGIVLELK
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

;G1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINSIVLELK
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24O

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(I92K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(I92R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVRVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E95G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLGLK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

FIGURA 24P

Fc(N297G_delK)::G4S::IL-2(L12G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaGGGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaAAGcaatt

FIGURA 25A

ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L12Q, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaCAGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L12S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc

FIGURA 25B

:

acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaTCGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(Q13G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgGGAtt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25C

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E15A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gGCGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(E15G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gGGGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25D

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gTCGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25E

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGCCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25F

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAAGttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25G

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagATGttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16N, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25H

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagCGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25I

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(H16T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagACCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25J

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccа
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGTCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16Y, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25K

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagTACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGCGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25L

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGATgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGAGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25M

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGGGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19N, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25N

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgAATgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgCGGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25O

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgTCGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgACGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25P

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(L19V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGTGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D20A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg

FIGURA 25Q

tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGCCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGAGttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25R

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20F, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgTTCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGGCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25S

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20W, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgTGGttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(M23R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25T

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaAGGatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgG
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25U

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgG
GGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25V

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgT
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgA
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25W

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGCCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGAGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25X

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84I, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25Y

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggATCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggATGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84Q, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25Z

A

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggCAGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggCGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25AA

B

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84S, C125A)

```
atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggAGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact
```

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(D84T, C125A)

```
atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
```

FIGURA 25BB

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggACCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(S87R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatcCGCaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25CC

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGCTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGAGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25DD

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88F, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccTTTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

FIGURA 25EE

:

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGGTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccATGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

FIGURA 25FF

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccAGTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGTTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25GG

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88W, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccTGGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt

FIGURA 25HH

ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGATatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGAGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg

FIGURA 25II

tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGGGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatTCGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat

FIGURA 25JJ

cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(I92K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgAAGgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::hulL-2(I92R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg

FIGURA 25KK

gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgAGAgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E95G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttgGGGttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

FIGURA 25LL

Secuencias de Aminoácidos de Dominio Variable de Cadena Ligera

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
9D6	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLDSDEGNTYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	TLSYRAS	GVPDRFSGTGSDTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQRIEFPLT	FGGGTKVEIKR
2C3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	RASQSFSSSYLV	WYQQKPGQAPRLLIY	GASSRAT	GIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	QQYGSSPLT	FGGGTKVEIKR
14C9	DIVLTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHHLIHSDGNTYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFTGSGTGTDFTLKISRVEAGDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
8B12	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQNLVQSDGNTYLS	WLHQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
16A4	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQILVNSDGNTYLS	WLHQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
16E1	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVRSDGNTYLS	WLHQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
13A1	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHSLVHSDGHTYLS	WLQQRPGQPPRLLLY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGGGTKVEIKR
8F10	DIAMSQSPLSLPVTPGEPASMSC	RSSQSLLHSNGFNYLD	WYLQKPGQSPQVLIH	LGSDRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIKR
12C4	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGFNYLD	WFLQKPGQSPQPLIY	LGSDRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIKR
9B12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGFNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSDRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIKR
3H5	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVNIDGSTHLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTRLEIKR
18A6	EIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVQSDGITYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
10A6	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVNSDGNTYLN	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQATQFPT	FGQGTKVEIKR
10H7	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHNLVRSDGNTYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVGAEDVGVYYC	MQATQFPT	FGQGTRLEIKR
15A10	NIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVQTDGNTYLS	WLQQRPGQPPRPLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQVTQFPT	FGQGTRLEIKR
12D2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHNLIHSDGNTYLS	WLHQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTSQFPT	FGGGTKVEIKR
9B10	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHNLLHSDGNTYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	EISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQVTQFPT	FGGGTKVEIKR
17D3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	RASQSVSSSYLA	WYQQKPGQAPRLLIY	GASSRAT	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	QQYGSSPLT	FGGGTKVEIKR
15G11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	RASQSVSSRYLA	WYQQKPGQAPRLLIH	GPFSRAT	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	QQYGNSSIT	FGQGTRLEIKR
14D7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQTISSYLN	WYQQKPGKAPKVLIY	AASSFQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQSHYIPRT	FGQGTKVEIKR
18F3	SYELTQPPSVSVSPGQTARIAC	SGDALPRKFAY	WYQQKSGQAPVLVIS	EDSRRPS	GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYC	FSTDSSANHRV	FGGGTKLTVLG
17D9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQDIRNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTIGSLQPEDFTTYYC	LQHNSYPLT	FGGGTKVEIKR
21F8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGIRDDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	IATSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHISYPWT	FGQGTKVEIKR
22B9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQDIRDDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	VASSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHISYPWT	FGQGTKVEIKR
21D10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQDIRDDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	VVSSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHNGYPWT	FGQGTKVEIKR
14A6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGIGDDLG	WYQQKPGKAPQRLIY	SASSLPS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHNSYPRS	FGQGTKLEIRR
11D6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQDIEHDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	AASTLPS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHNSFPRS	FGQGTQLEIKR
10A9	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC	RSTQSLLDGDDGNTLLD	WYLQKPGQSPQLLIY	TLSYRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQRLEFPLT	FGGGTKVEIKR
16E3	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLDSDEGNTFLD	WYLQKPGQPPQLLIY	TLSYRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQRIEFPLT	FGGGTKVEIKR
14G7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQDISNYLN	WYQQKPGKAPKLLIY	DASNLET	GVPSRFSGSGSETDFTFTISSLQPEDIATYYC	QQYENLPFT	FGPGTKVDIKR
5H3	SYELTQPPSVSVSPGQTARITC	SGDALPRQYAY	WYQQKPGQAPMLVIY	KDSERPS	GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC	QSADSSGTYVV	FGGGTKLTVLG
2B12	SYELTQPPSVSVSPGQTARITC	SGDALPRKYAY	WYQQKSGQAPVLVIY	EDSKRPS	GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYC	YSTDSSGNHYV	FGTGTKVTVLG
26H7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQDISNYLN	WYQQKPGKAPKFLIY	DASNLET	GVPSRFSGSGSGTDFFFTISNLQPEDIATYFC	QQDDNLPFT	FGPGTKVDIKR
26C12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQDISNYLN	WYQQKPGKAPKLLIY	DASNLET	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATFYC	QQYDNLPFT	FGPGTKVDIKR
2H11	SYELTQPPSVSVSPGQTARITC	SGDALPRKFAY	WYQQKSGQAPVLVIY	EDRKRPS	GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYC	YSTDRSGDHVV	FGGGTKLTVLG
18H9	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC	RASQGISNWLV	WYQQKPGKPPKLLIY	AASSLQN	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDFATYYC	QQALSFPWT	FGPGTKVEVKR

FIGURA 26

Secuencias de Ácido Nucleico de Cadena Ligera

9D6

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGAGGGAAACACCTATTTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCACTGGGTCAGACACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTATAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

2C3

GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA
GTCAGAGTTTTAGCAGCAGCTACTTAGTCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG
TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCGGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

14C9

GATATTGTGCTGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCATCACCTCATACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCACTGGCAGTGGGACAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGGGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

8B12

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCCAG
TCAAAACCTCGTTCAAAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTTCTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGTT
CGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

FIGURA 27A

16A4

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATTTCCTGCAGGTCTAG
TCAAATCCTCGTAAACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

16E1

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTACGCAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACG
TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

13A1

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCACAGCCTCGTACACAGTGATGGACACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTACTTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCCACTTT
CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

8F10

GATATTGCGATGAGTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATGTCATGCAGGTCTA
GTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGGT
CCTGATCCATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT
ACATTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

FIGURA 27B

12C4

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCCTACATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTTCCTGCAGAAGCCAGGACAGTCTCCACAGCCC
CTGATCTATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTA
CACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

9B12

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTC
CTGATCTATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTA
CACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

3H5

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATATCCTGCAGGTCCAG
TCAAAGCCTCGTAAACATTGATGGAAGTACCCACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTCCCCACC
TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA

18A6

GAAATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATTTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTTCAGAGTGATGGAATCACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

FIGURA 27C

10A6

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTAAACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTACACAATTTCCGACG
TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

10H7

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCCAG
TCACAACCTCGTACGCAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGGAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTACACAATTTCCCACC
TTCGGCCAAGGGACGCGACTGGAGATTAAACGA

15A10

AATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTACAAACTGATGGAAACACATATTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACC
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTTTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTAACACAATTTCCCACC
TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA

12D2

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGTAGGTCTAG
TCATAACCTCATACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCGGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTTCACAGTTTCCCACTTT
CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

FIGURA 27D

9B10

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCATAACCTCCTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATGAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTTACACAATTTCCCACTTT
CGGCGGCGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

17D3

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA
GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG
TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

15G11

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGTAGGGCCA
GTCAGAGTGTTAGCAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCCATG
GTCCATTCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAATTCATCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAACGA

14D7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGACCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGC
ATCCAGTTTCCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTCACTATATCCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAAATCAAACGA

FIGURA 27E

18F3

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCGCCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATTTGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTCTGAGGACA
GCAGACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGTG
GGGCCCAGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTTCTCAACAGACAGCAGTGCTAATCATAGGGTATTCGGCG
GAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

17D9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCG
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTACAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAACGA

21F8

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGGCATTAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATATTG
CAACCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATATTAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

22B9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATCAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGTTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATATTAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

FIGURA 27F

21D10

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGTTG
TATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

14A6

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGGCATTGGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCCCCTCAGCGCCTGATCTATTCTG
CATCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCGCAGTTTTGGCCAGGG
GACCAAGCTGGAGATCAGACGA

11D6

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTGAACATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCACTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAG
CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTTCCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGGA
CCCAGCTGGAGATCAAACGA

10A9

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAC
TCAGAGCCTCTTGGATGGTGATGATGGAAACACCCTTTTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTTTAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

FIGURA 27G

16E3

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCTTGGATAGTGATGAAGGAAACACCTTTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGCCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTATAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

14G7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGAGACAGATTTTACTTTCACCATCAGC
AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGAAAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

5H3

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGGCAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTATGCTGGTGATATATAAAGAC
AGTGAGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCAGT
GGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

2B12

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGAC
AGCAAACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGTG
GGGCCCAGGTGGAGGACGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACAGCAGTGGTAATCATTATGTCTTCGGAA
CTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT

FIGURA 27H

26H7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTTTTTCACCATCAGC
AACCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACAGGATGATAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

26C12

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGC
AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATTTTACTGTCAACAGTATGATAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

2H11

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATTTGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGAC
AGGAAACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGT
GGGGCCCAGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACCGCAGTGGTGATCATGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

18H9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA
GTCAGGGTATTAGCAACTGGTTAGTCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAACCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGC
ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AGCCTGCAGACTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTCTCAGTTTCCCGTGGACGTTCGGCCCAGGGA
CCAAGGTGGAAGTCAAACGA

FIGURA 27I

Secuencias de Aminoácidos de Dominio Variable de Cadena Pesada

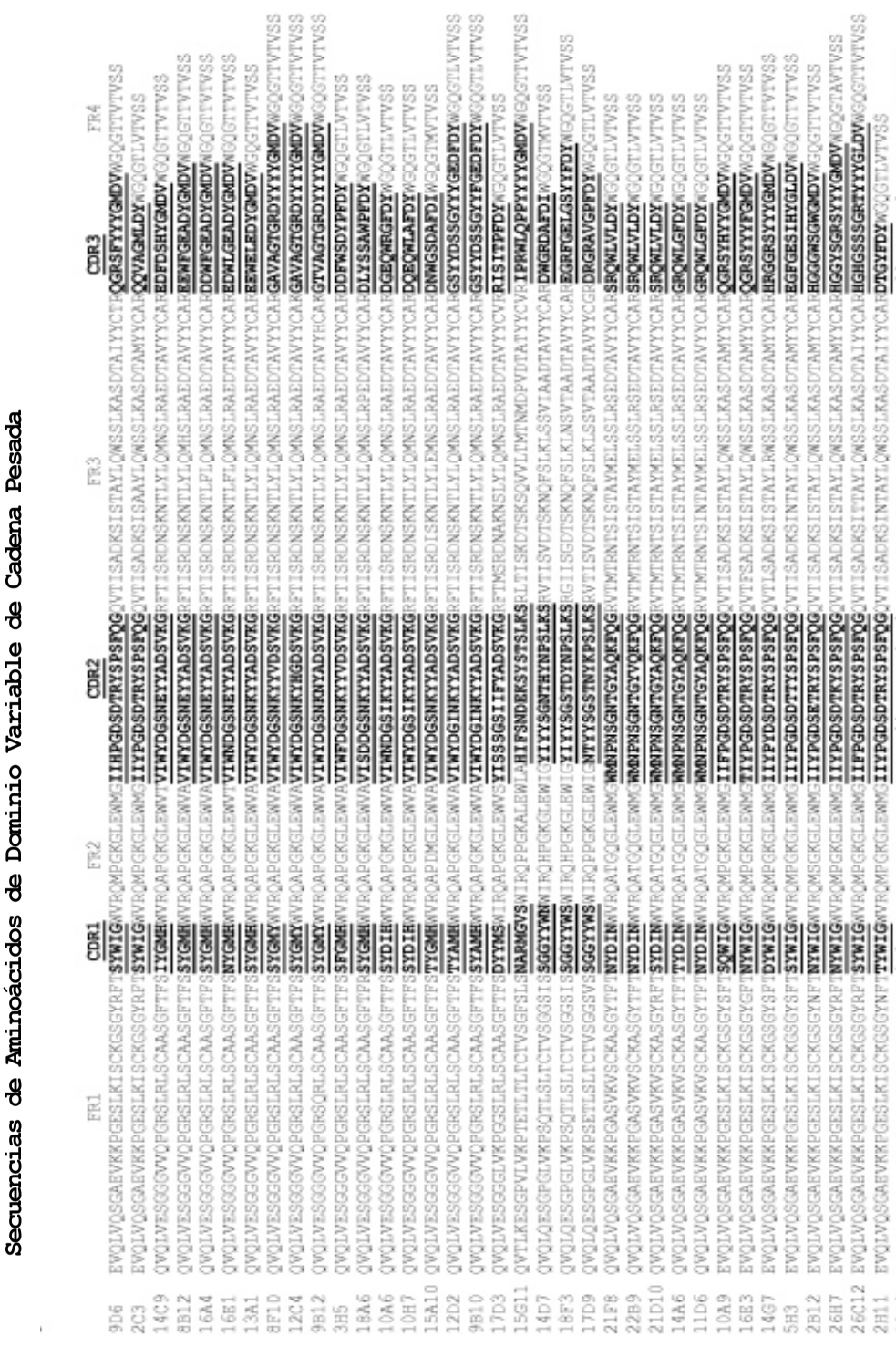


FIGURA 28

Secuencias de Ácido Nucleico de Cadena Pesada

9D6

GAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCCATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACTGCCATATATTACTGTACGAGACAGGGT
AGAAGCTTCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2C3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCGCCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAACAA
GTGGCTGGTATGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

14C9

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTATTTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGA
CTTCGACTCCCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8B12

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTACAAATGCACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAGA
ATGGTTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

FIGURA 29A

16A4

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCAGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATATTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGA
TTGGTTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

16E1

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGT
TATATGGAATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGAT
TGGCTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

13A1

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAG
AGTGGGAGCTAGAGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8F10

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGC
AGTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCA

FIGURA 29B

12C4

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACGTTCAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACCATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGAGC
AGTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCA

9B12

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCAGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTTAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAAAACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAATACGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATCACTGTGCGAAAGGAACA
GTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCT
TCA

3H5

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATTTGGTTTGATGGAAGTAATAAATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGGGACGAT
TTTTGGAGTGATTATCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18A6

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT
GGATTCACCTTCAGGAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATCAGATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGACCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTC
TATAGCAGTGCCTGGCCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

FIGURA 29C

10A6

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGACATACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGAATGATGGAAGTATTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGG
GGAGCAGTGGCGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10H7

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGACATACACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTATTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAG
GAGCAGTGGCTGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

15A10

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTACCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGACATGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACATTTCC
AAGAACACGCTGTATCTGGAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACAA
CTGGGGATCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

12D2

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTACCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAATTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAG
TTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTACGGGGAGGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC
TCA

FIGURA 29D

9B10

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATCTGGTATGATGGAATTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAG
TTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTTCGGGGAGGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC
TCA

17D3

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT
GGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATAC
ATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATTTTTTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGGGACAACGCCA
AGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGTGAGAAGGATTA
GTATAACCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

15G11

CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTGCTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTGACCTGCACCGTCTCTG
GGTTCTCACTCAGCAATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTG
CACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCCTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCTCCAAGGACACCTCC
AAAAGCCAGGTGGTCCTTACCATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGTACGGATACCGA
GATGGCTACAACCCCCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

14D7

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT
GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAACTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT
TGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCCACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACG
TCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGATTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACT
GGGGACGTGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

FIGURA 29E

18F3

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCG
GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT
TGGGTACATCTATTATAGTGGGAGCACCGACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGGTATCATATCAGGAGACAC
GTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA
GGGGAGGTTCGGGGAGTTAGGCTCCTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

17D9

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT
GGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGAT
TGGGAATACCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAAACCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACG
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGAC
CGGGGTAGAGCAGTGGGTCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

21F8

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGTA
GGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

22B9

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGTACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGTA
GGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

FIGURA 29F

21D10

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACAGGTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAT
GGATGAACCCAAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACC
TCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGT
AGGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

14A6

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCACTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTAAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCC
GGCAGTGGCTGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

11D6

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAATAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCC
GGCAGTGGCTGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10A9

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCAGCCAGTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTTTCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGACAGGGT
AGAAGTTACCACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

FIGURA 29G

16E3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACGGCTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
CCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGTCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCTTCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAGGGT
AGAAGTTACTACTACTTCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

14G7

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCGACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAATGGATGGGGA
TCATCTATCCTTATGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCCTCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCGGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATCGG
GGGGGGAGGTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

5H3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTAGAATGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCACATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAAGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAGAGGGT
TTCGGGGAGTCTATTCACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2B12

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAATTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGTCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGAA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGAAACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTC
CATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGG
AGGGGGATGGAGTGGTTGGGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

FIGURA 29H

26H7

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAAATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGTACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGGT
GGATATAGTGGCCGTTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCA

26C12

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTTTCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCACCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATCTATTACTGTGCGCGACATGGG
CATGGCAGCTCGTCCGGGCGGACCTACTACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA

2H11

GAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAACTTTACCACCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATTTCAGCCGACAAGTCC
ATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACAGCCATTTATTACTGTGCGAGAGACACA
GGATACTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18H9

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATCTGGTATGATGGAAGTAATAAATTCTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACCCGG
GTCCGATTACTACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

FIGURA 29I

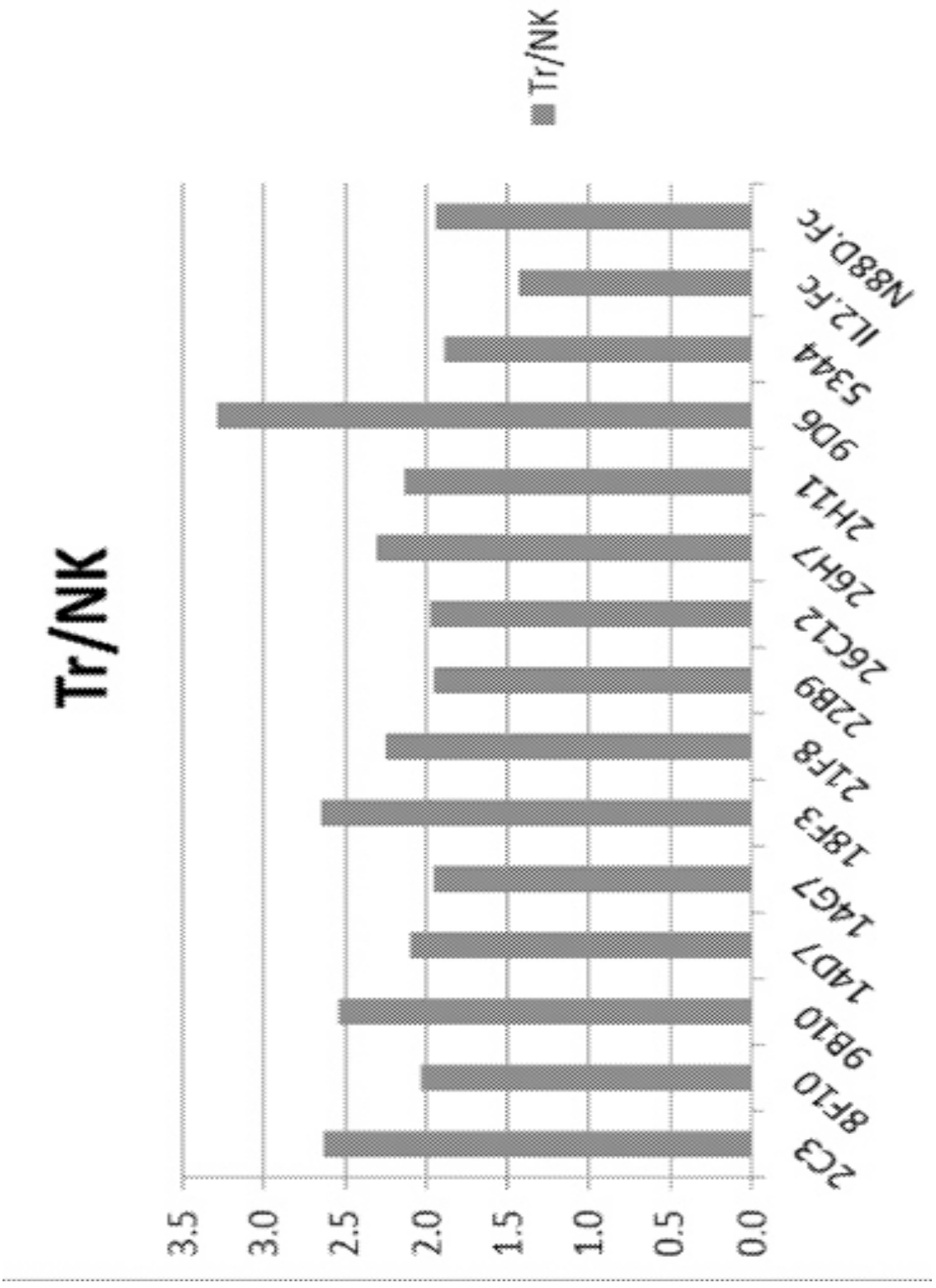

Tr/NK
Tr/NK
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
2C3
8F10
9B10
14D7
14G7
18F3
21F8
22B9
26C12
26H7
2H11
9D6
5344
IL2.Fc
N88D.Fc

FIGURA 30