

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 853 327**

51 Int. Cl.:

A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2014** **PCT/NL2014/050470**
87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015** **WO15005787**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014** **E 14747994 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020** **EP 3019185**

54 Título: **Tratamiento combinado para la dermatitis atópica**

30 Prioridad:

11.07.2013 EP 13176034

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
15.09.2021

73 Titular/es:

MICREOS HUMAN HEALTH B.V. (100.0%)
Bankplein 2
2585 EV Den Haag, NL

72 Inventor/es:

OFFERHAUS, MARK LEONARD y
EICHENSEHER, FRITZ

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 853 327 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento combinado para la dermatitis atópica

Campo de la invención

5 [0001] La invención se refiere al campo de la medicina, específicamente al campo del tratamiento de la dermatitis o el eccema, aún más específicamente al campo del tratamiento de la dermatitis atópica. La invención se refiere a una nueva composición y un nuevo kit de partes, donde ambos comprenden un compuesto antiinflamatorio y un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva. La invención se refiere además a dicha composición para uso médico, preferiblemente para tratar a un individuo que sufre de eccema.

10 Antecedentes de la invención

[0002] El eccema es una condición común de la piel caracterizada por una piel roja y pruriginosa y pequeñas ampollas también conocidas en la técnica como erupción cutánea o erupción o dermatitis. No hay cura para el eccema, pero hay muchos tratamientos, que varían desde dietas especiales a emolientes y pomadas inmunosupresoras, como por ejemplo una pomada de corticosteroides. Mientras que los corticosteroides, tales como la hidrocortisona o el propionato de clobetasol (administración tópica, oral o intradérmica), provocan normalmente mejoras, pueden tener también efectos secundarios. Se piensa que el uso prolongado de corticosteroides tópicos aumenta el riesgo de efectos secundarios, el más común de los cuales es que la piel se vuelve fina y frágil (atrofia). A causa de esto, si se usa en la cara u otra piel delicada, debería usarse un esteroide de baja potencia o aplicarse con menos frecuencia. Adicionalmente, los esteroides de alta potencia usados sobre áreas grandes, o bajo oclusión, se pueden absorber hacia el cuerpo, causando la supresión del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal (supresión del eje HHA).

[0003] Debido a la barrera cutánea perjudicada en la dermatitis atópica, el resultado puede ser un aumento en las infecciones cutáneas con bacterias como *Staphylococcus aureus* u hongos. Para casos más graves, los dermatólogos también pueden prescribir antibióticos convencionales tópicos u orales tales como penicilina, estreptomycin y cloranfenicol. Los antibióticos evitan la infección que puede resultar de una barrera cutánea perjudicada tal como una piel agrietada. La colonización o infección de *S. aureus* es la causa más común de una mayor gravedad del eccema. La eficacia de los tratamientos con antibióticos varía de persona a persona. Las desventajas bien conocidas de los antibióticos convencionales son la inespecificidad, es decir, también matan a las bacterias no patógenas y/o beneficiosas, y el riesgo de desarrollar resistencia, no solo por las células bacterianas diana sino posiblemente también por otras bacterias patógenas. Además, el tratamiento con antibióticos sistémicos convencionales puede interactuar con otros fármacos, incluidas las píldoras anticonceptivas. Determinados antibióticos no se pueden combinar con el uso de alcohol. Por consiguiente, hay una necesidad de un tratamiento mejorado del eccema.

Descripción de la invención

35 [0004] La invención está definida por el objeto de las reivindicaciones en la presente.

[0005] En un primer aspecto, se describe una nueva composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva. Preferiblemente, dicha célula bacteriana gram positiva es un *Staphylococcus*, más preferiblemente un *Staphylococcus aureus*. Preferiblemente, dicha composición es un medicamento preferiblemente para usar en el tratamiento del eccema, más preferiblemente para usar en el tratamiento de la dermatitis atópica, como se detalla adicionalmente en la presente. El estado de la técnica para tratar el eccema es usar agentes inmunosupresores como corticosteroides y, si está indicado, antibióticos tópicos o sistémicos. Se describe una composición nueva que comprende tanto un compuesto antiinflamatorio como un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, preferiblemente un *Staphylococcus aureus*, que combate la mayoría, si no todas, de las desventajas de usar o un régimen de dosificación eficaz de un corticosteroide y/o un antibiótico convencional solo o en combinación y proporciona una sinergia inesperada. En comparación con el uso de un agente inmunosupresor solo como un corticosteroide solo, una composición descrita reduce el riesgo y/o es más eficaz combatiendo infecciones relacionadas con el eccema y/o inducidas por corticosteroides inducidas por una célula bacteriana, tal como una célula bacteriana gram positiva, preferiblemente *Staphylococcus aureus*. Además, en comparación con el uso de un corticosteroide solo, una composición descrita puede ser tan eficaz como el uso de un corticosteroide solo a la vez que se hace uso de una dosis inferior y/o un régimen más corto de administración, dando como resultado un tiempo de exposición más corto del corticosteroide,

reduciendo así posibles efectos secundarios como el riesgo de atrofia de la piel, la supresión del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal (supresión del eje HHA) y/o una (mayor) infección de la piel.

[0006] En comparación con el uso de un corticosteroide en combinación con antibióticos convencionales y/o antibióticos convencionales solo, la composición descrita selectiva y específicamente se dirige contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, preferiblemente un *Staphylococcus*, más preferiblemente un *Staphylococcus aureus*, sin afectar a la microflora comensal y/o beneficiosa circundante. Además, el riesgo de desarrollar resistencia contra antibióticos se disminuye o al menos se reduce, ya que se utilizan cantidades más bajas de antibióticos o incluso ningún antibiótico en absoluto.

[0007] Un agente que específicamente se dirige contra una célula bacteriana gram positiva es preferiblemente un agente que muestra al menos 2, 5, 10, 50 o 100 veces mayor actividad lítica hacia una célula bacteriana gram positiva en comparación con una célula bacteriana gram negativa. Preferiblemente, un agente que específicamente se dirige contra una célula bacteriana gram positiva es un agente que no afecta a una célula bacteriana gram negativa en una concentración que es efectiva en el lisado de una célula bacteriana gram positiva. Un agente que específicamente se dirige contra una célula bacteriana de *Staphylococcus* es preferiblemente un agente que muestra al menos 2, 5, 10, 50 o 100 veces mayor actividad lítica hacia una célula bacteriana de *Staphylococcus* en comparación con una célula bacteriana que no es de *Staphylococcus*. Preferiblemente, un agente que específicamente se dirige contra una célula bacteriana de *Staphylococcus* es un agente que no afecta a una célula bacteriana que no es de *Staphylococcus* en una concentración que sea eficaz en el lisado de una célula bacteriana de *Staphylococcus*. Un agente que específicamente se dirige contra una célula bacteriana de *Staphylococcus aureus* es preferiblemente un agente que muestra al menos 2, 5, 10, 50 o 100 veces mayor actividad lítica hacia una célula bacteriana de *Staphylococcus aureus* en comparación con una célula bacteriana que no es de *Staphylococcus aureus*. Preferiblemente, un agente que específicamente se dirige contra una célula bacteriana de *Staphylococcus aureus* es un agente que no afecta a una célula bacteriana que no es de *Staphylococcus aureus* en una concentración que sea eficaz en el lisado de una célula bacteriana de *Staphylococcus aureus*. La actividad lítica se evalúa preferiblemente como se ejemplifica en la presente.

[0008] También se describe una composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, y donde dicho segundo compuesto comprende al menos un dominio de unión a la pared celular que se une específicamente a la pared celular de peptidoglicano de dicha célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva. Un dominio de unión a la pared celular descrito se define como un elemento, preferiblemente un polipéptido dentro de dicho segundo compuesto, que dirige dicho segundo compuesto a la pared bacteriana de una célula bacteriana.

[0009] Un dominio de unión a la pared celular descrito puede ser cualquier dominio de unión a la pared celular conocido por la persona experta en la técnica. Preferiblemente, un dominio de unión a la pared celular descrito es un elemento, preferiblemente un polipéptido dentro de dicho segundo compuesto, que dirige dicho segundo compuesto a la pared celular de peptidoglicano de una célula bacteriana grampositiva, preferiblemente la pared celular de peptidoglicano de una célula bacteriana de *Staphylococcus*, más preferiblemente la pared celular de peptidoglicano de una célula bacteriana de *Staphylococcus aureus*.

[0010] También se describe una composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, y donde dicho segundo compuesto comprende al menos un dominio de unión a la pared celular que se une específicamente a la pared celular de peptidoglicano de *Staphylococcus*, más preferiblemente, un *Staphylococcus aureus*.

[0011] La unión de un dominio a la pared celular de peptidoglicano de géneros de *Staphylococcus* puede evaluarse usando ensayos bien conocidos por la persona experta en la materia. En una forma de realización preferida, una técnica inmunohistoquímica y/o una técnica de fusión de genes que dan como resultado construcciones marcadas se usan para evaluar la unión específica de compuestos tales como péptidos, polipéptidos, proteínas o bacteriófagos a la pared celular de peptidoglicano de géneros de *Staphylococcus*. Métodos de cuantificación de señales usados en las técnicas inmunohistoquímicas o de fusión mencionadas anteriormente se conocen en la técnica.

[0012] En una forma de realización, la unión a la pared celular de peptidoglicano de *Staphylococcus* se cuantifica usando una construcción de fusión fluorescente que comprende un dominio de la pared celular de interés. Tal ensayo de unión a la pared celular está descrito en detalle por Loessner et al (Molecular Microbiology 2002, 44(2): 335-349). En este ensayo, una solución que comprende dicha construcción de fusión fluorescente o un control negativo, preferiblemente proteína verde fluorescente (GFP), se somete a células de *Staphylococcus*, preferiblemente células de *S. aureus*, más preferiblemente *S. aureus* BB255, durante un período de tiempo

indicado donde después las células se sedimentan por centrifugación junto con las construcciones de fusión fluorescentes unidas. La señal fluorescente de las células de *Staphylococcus* expuestas a una construcción de fusión fluorescente sustraída por la señal de fluorescencia de las células de *Staphylococcus* expuestas a un control negativo, preferiblemente GFP, es una medida de la unión celular como se entiende en esta divulgación. Preferiblemente, se dice que un dominio descrito se une a la pared celular de peptidoglicano de géneros de *Staphylococcus* cuando, usando este ensayo, se detecta un aumento en la señal fluorescente de las células sedimentadas sobre el control negativo tal y como se define en la presente. También se describe un dominio de unión a la pared celular que muestra una unión tal y como se define en la presente de al menos 50, 60, 70, 80, 90 o 100, 150 o 200 % de unión a la pared celular de peptidoglicano de endolisina de bacteriófago Φ 2638a de *S. aureus* (endolisina Ply2638 definida por la SEQ ID NO: 2) codificada preferiblemente por la SEQ ID NO: 1. Preferiblemente, una construcción de fusión como la representada por la SEQ ID NO: 95 y codificada por la SEQ ID NO: 96 sirve como un control positivo en este ensayo. Un resumen de todas las secuencias incluidas y sus SEQ ID NO se da en la tabla 2.

[0013] También se describe una composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, y donde dicho segundo compuesto comprende al menos un dominio de unión a la pared celular que se origina o es un homólogo de una endolisina de fago de *Staphylococcus*, preferiblemente dicha endolisina de fago de *Staphylococcus* se selecciona de entre, pero no se limita a, endolisina de bacteriófago Φ 2638a de *S. aureus*, endolisina de bacteriófago Φ 11 de *S. aureus*, endolisina de bacteriófago Φ Twort de *S. aureus*, *S. haemolyticus* JCSC1435, endolisina de fago K de *S. aureus*, endolisina de fago WMY de *S. warneri*, endolisina de fago NM3 de *S. aureus* y endolisina de 80alfa de *S. aureus*.

[0014] También se prefiere un dominio de unión a la pared celular que se origina o es un homólogo de lisostafina de *S. simulans* (representada por la SEQ ID NO: 76, codificada preferiblemente por la SEQ ID NO: 75). Un homólogo conocido de lisostafina de *S. simulans* que tiene propiedades de unión a la pared celular es la enzima ALE-1 de *S. capitis*.

[0015] Preferiblemente, dicho dominio de unión a la pared celular tiene al menos un 80 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 4, 6 u 8 y/o donde dicho uno o más dominios activos enzimáticos tiene al menos un 80 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 10, 12, 14, 16, 18, 98 o 100. También se describe un dominio de unión a la pared celular que tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con el dominio de unión a la pared celular de lisostafina de *S. simulans* definida en la presente por la SEQ ID NO: 4 y codificada preferiblemente por la SEQ ID NO: 3. También se prefiere un dominio de unión a la pared celular aislado a partir de una endolisina de bacteriófago de *Staphylococcus* nativa. También se describe un dominio de unión a la pared celular que tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con el dominio de unión a la pared celular de la endolisina de bacteriófago Φ 2638a de *S. aureus* definida en la presente por la SEQ ID NO: 6 y codificada preferiblemente por la SEQ ID NO: 5. También se describe un dominio de unión a la pared celular aislado a partir de una endolisina de fago ϕ NM3 de *Staphylococcus aureus* nativa. Preferiblemente, un dominio de unión a la pared celular descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con el dominio de unión a la pared celular de la endolisina de fago ϕ NM3 de *S. aureus* definida en la presente por la SEQ ID NO: 8 y codificada preferiblemente por la SEQ ID NO: 7.

[0016] También se describe una composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, donde dicho segundo compuesto comprende uno o más dominios activos enzimáticos que muestran especificidad de enlace diana. 'Un dominio activo enzimático' se define en la presente como un dominio con actividad lítica, exhibiendo preferiblemente actividad de peptidoglicano hidrolasa. La actividad lítica se puede evaluar por métodos bien conocidos por la persona experta en la técnica. En una forma de realización, la actividad lítica se evalúa espectrofotométricamente midiendo la caída en la turbidez de suspensiones celulares de sustrato. La turbidez se evalúa midiendo la densidad óptica a una longitud de onda de 595 nm, típicamente un cultivo es turbio cuando muestra una densidad óptica de al menos 0,3 OD a una longitud de onda de 595 nm. Preferiblemente, la actividad lítica se evalúa espectrofotométricamente midiendo la caída en la turbidez de una suspensión de *S. aureus*, donde la turbidez se cuantifica midiendo la OD₅₉₅ espectrofotométricamente (Libra S22, Biochrom). Más preferiblemente, 200 nM de polipéptido que comprende un dominio activo enzimático como se identifica en la presente se incuba junto con una suspensión de *S. aureus* con una OD₅₉₅ inicial de $1 \pm 0,05$, evaluada espectrofotométricamente (Libra S22, Biochrom), en tampón PBS a pH 7,4, 120 mM de cloruro sódico durante 30 min a 37°C. La caída en la turbidez se calcula sustrayendo la OD₅₉₅ después de 30 min de incubación de la OD₅₉₅ antes de los 30 min de incubación. Se dirá que un polipéptido que comprende un dominio activo enzimático como se identifica en la presente tiene actividad lítica si, cuando se usa este ensayo, se detecta una caída en la turbidez de al menos un 10, 20, 30, 40, 50 o 60 %. Preferiblemente, se detecta una caída en la turbidez de al menos un 70 %.

Preferiblemente, un polipéptido que comprende un dominio activo enzimático muestra una actividad lítica de al menos un 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 o 200 % o más de una actividad lítica de endolisina de bacteriófago Φ2638a de *S. aureus* (endolisina Ply2638 identificada por la SEQ ID NO: 2) codificada preferiblemente por la SEQ ID NO: 1.

[0017] También se describe una composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, donde dicho segundo compuesto comprende uno o más dominios activos enzimáticos que muestran una especificidad de enlace diana, y donde dicho enlace diana es un enlace esencial en una capa de peptidoglicano de dicha célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva. Un enlace esencial en una capa de peptidoglicano de una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana grampositiva, se define en la presente como un enlace dentro de dicho peptidoglicano que es esencial para que dicho peptidoglicano proporcione dicha forma de célula bacteriana y una resistencia de estructura rígida al choque osmótico. Preferiblemente, dicho enlace esencial en una capa de peptidoglicano de una célula bacteriana grampositiva es un enlace entre una D-alanina del péptido corto y una glicina del péptido de puente cruzado (definido en la presente también como un enlace entre una alanina N-terminal y una glicina), un enlace en un puente cruzado de pentaglicina (definido en la presente también como un enlace glicil-glicil de puente de pentaglicina, un enlace entre un N-acetilmuramil y una L-alanina o un enlace entre una N-acetilmuramina y una N-acetilglucosamina o entre una N-acetilglucosamina y una N-acetilmuramina. Otros enlaces esenciales preferidos en una capa de peptidoglicano de una célula bacteriana grampositiva son un enlace en un péptido corto gamma-glutamyl, un enlace entre un ácido L-alanil-iso-D-glutámico en un péptido corto y un enlace entre un ácido iso-D-glutámico-L-lisina en un péptido corto.

[0018] La mayoría de endolisinas de bacteriófago de *Staphylococcus* nativas que muestran actividad de peptidoglicano hidrolasa consisten en un dominio de unión a la pared celular (CBD) C-terminal, un dominio de N-acetilmuramil-L-alanina amidasa central, y un dominio de endopeptidasa alanil-glicil N-terminal con homología a amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina (CHAP) o, en el caso de Ply2638, de un dominio de glicil-glicina endopeptidasa N-terminal con homología a peptidasa M23, donde los últimos tres dominios muestran actividad de peptidoglicano hidrolasa, cada uno con distinta especificidad de enlace diana y generalmente denominados en la presente como dominios enzimáticamente activos. Preferiblemente, dicho uno o más dominios activos enzimáticos se seleccionan de entre o son una permutación de un dominio del grupo consistente en un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina, un dominio de endopeptidasa, un dominio de amidasa y un dominio de glicosilhidrolasa. Dicho dominio de glicosilhidrolasa puede ser un dominio de muramidasa o un dominio de glicosaminidasa.

[0019] Preferiblemente, dicho dominio CHAP escinde un enlace entre un alanil N-terminal y un glicil dentro de una capa de peptidoglicano. Más preferiblemente, dicho dominio CHAP escinde específicamente un enlace entre un alanil N-terminal y un glicil dentro de una capa de peptidoglicano. Preferiblemente, dicho dominio de endopeptidasa escinde el enlace glicil-glicil de puente de pentaglicina dentro de una capa de peptidoglicano. Más preferiblemente, dicho dominio de endopeptidasa escinde específicamente el enlace glicil-glicil de puente de pentaglicina dentro de una capa de peptidoglicano. Preferiblemente, dicho dominio de amidasa escinde un enlace entre un N-acetilmuramil central y una L-alanina dentro de una capa de peptidoglicano. Más preferiblemente, dicho dominio de amidasa escinde específicamente un enlace entre un N-acetilmuramil central y una L-alanina dentro de una capa de peptidoglicano. Preferiblemente, dicho dominio de murimidasa escinde un enlace entre una N-acetilmuramina y una N-acetilglucosamina dentro de una capa de peptidoglicano. Más preferiblemente, dicho dominio de murimidasa escinde específicamente un enlace entre una N-acetilmuramina y una N-acetilglucosamina dentro de una capa de peptidoglicano. Preferiblemente, dicho dominio de glucosaminidasa escinde un enlace entre una N-acetilglucosamina y una N-acetilmuramina dentro de una capa de peptidoglicano. Más preferiblemente, dicho dominio de glucosaminidasa escinde específicamente un enlace entre una N-acetilglucosamina y una N-acetilmuramina dentro de una capa de peptidoglicano. Preferiblemente dicha capa de peptidoglicano es de una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, más preferiblemente de un *Staphylococcus*, más preferiblemente de un *Staphylococcus aureus*. Preferiblemente, la escisión de un enlace por un dominio activo enzimático tal y como se define en la presente es específica si dicho enlace se hidroliza al menos 2, 5, 10, 50 o 100 veces de manera más eficiente con dicho dominio activo enzimático en comparación con la hidrólisis de cualquier otro enlace tal y como se ha definido en la presente anteriormente con dicho dominio activo enzimático.

[0020] Preferiblemente, un dominio CHAP se origina del fago K de *Staphylococcus*, el fago Twort de *Staphylococcus* y/o el bacteriófago phi 11 de *S. aureus*. Preferiblemente, un dominio CHAP es un dominio que tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 10, 12 o 98 y/o está codificado preferiblemente por la SEQ ID NO: 9 u 11. Preferiblemente, un dominio de endopeptidasa se origina del bacteriófago Φ2638a de *S. aureus* y/o *S. simulans*. Preferiblemente, un dominio de endopeptidasa tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 14 o 16 y/o está codificado preferiblemente por la SEQ ID NO: 13 o 15. Preferiblemente, un dominio de amidasa se origina del bacteriófago Φ2638a de *S. aureus* o el bacteriófago

phi 11 de *S. aureus*. Preferiblemente un dominio de amidasa tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 18 o 100 y/o está codificado preferiblemente por la SEQ ID NO: 17 o 99.

5 [0021] También se describe una composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, donde dicho segundo compuesto es un bacteriófago de origen natural o mutante, una endolisina de origen natural o un polipéptido mutante.

10 [0022] Un bacteriófago de origen natural puede ser cualquier bacteriófago específicamente dirigido contra, y que infecta, una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana, preferiblemente un *Staphylococcus*, más preferiblemente un *Staphylococcus aureus*. Preferiblemente, un bacteriófago de origen natural se selecciona de entre, pero no se limita a, un grupo consistente en el bacteriófago Φ2638a de *S. aureus*, el bacteriófago Φ11 de *S. aureus*, el bacteriófago ΦTwort de *S. aureus*, *S. haemolyticus* JCSC1435, el fago K de *S. aureus*, el fago WMY de *S. warneri*, el fago NM3 de *S. aureus* y el 80alfa de *S. aureus*. Dicha endolisina de origen natural se puede
15 sintetizar y/o purificar. Un bacteriófago puede ser un bacteriófago mutante, quimérico y/o recombinante. La persona experta en la técnica puede construir un bacteriófago colocando mutaciones en el genoma y/o eliminando y/o insertando secuencias codificantes o partes de las mismas en el genoma usando métodos conocidos en la técnica. Una endolisina de origen natural puede ser cualquier endolisina de tipo salvaje o nativa que muestre actividad de peptidoglicano hidrolasa. Se prefiere una endolisina de fago de *Staphylococcus*, preferiblemente dicha endolisina
20 de fago de *Staphylococcus* se selecciona de entre, pero no se limita a, el grupo consistente en endolisina de bacteriófago Φ2638a de *S. aureus*, endolisina de bacteriófago Φ11 de *S. aureus*, endolisina de bacteriófago ΦTwort de *S. aureus*, *S. haemolyticus* JCSC1435, endolisina de fago K de *S. aureus*, endolisina de fago WMY de *S. warneri*, endolisina de fago NM3 de *S. aureus* y endolisina de 80alfa de *S. aureus*. También se prefiere lisostafina de *S. simulans* y/o un homólogo de lisostafina de *S. simulans* tal como la enzima ALE-1 de *S. capitis*. La mayoría
25 de las endolisinas de bacteriófago de *Staphylococcus* nativas que muestran actividad de peptidoglicano hidrolasa consisten en un dominio de unión a la pared celular (CBD) C-terminal, un dominio de N-acetilmuramyl-L-alanina amidasa central y un dominio de alanil-glicil endopeptidasa N-terminal con homología a CHAP o, en el caso de Ply2638, de un dominio de endopeptidasa N-terminal con homología a peptidasa_M23, donde los últimos tres dominios muestran actividad de peptidoglicano hidrolasa, cada uno con distinta especificidad de enlace diana y
30 generalmente denominados en la presente como dominios enzimáticamente activos.

[0023] Un polipéptido mutante como el descrito puede ser un polipéptido sintetizado químicamente o un polipéptido recombinante o adaptado producido *in vitro*. Una construcción adaptada se define en la presente como un polinucleótido que comprende secuencias de nucleótidos heterólogos. Como se utiliza en este caso, el término
35 secuencia heteróloga o polinucleótido heterólogo es uno que no se encuentra de manera natural operativamente enlazado como secuencia adyacente de dicha primera secuencia de nucleótidos. Como se utiliza en este caso, el término heterólogo puede significar recombinante. Recombinante se refiere a una entidad genética distinta de la generalmente encontrada en la naturaleza. Aplicado a una secuencia de nucleótidos o molécula de ácido nucleico, esto significa que dicha secuencia de nucleótidos o molécula de ácido nucleico es el producto de varias combinaciones de pasos de clonación, restricción y/o ligamiento, y otros procedimientos que dan como resultado
40 la producción de una construcción que es distinta de una secuencia o molécula encontrada en la naturaleza. Preferiblemente, un polipéptido mutante descrito comprende al menos un dominio activo enzimático y un dominio de unión celular tal y como se define en la presente.

[0024] Una endolisina o polipéptido mutante descrita puede estar en una forma purificada o puede estar comprendida dentro de una composición cruda, preferiblemente de origen biológico, tal como un lisado bacteriano,
45 lisado de levadura, lisado fúngico, fracción sonicada o fijada. Alternativamente, dicha endolisina o polipéptido mutante puede ser una endolisina o polipéptido químicamente sintetizada o un polipéptido recombinante producido *in vitro*.

[0025] Una endolisina o polipéptido mutante descrita preferiblemente comprende o consiste en al menos un dominio activo enzimático y al menos un dominio de unión celular y opcionalmente una etiqueta para facilitar la
50 purificación. Preferiblemente, dicha etiqueta se selecciona de entre, pero no se limita a, el grupo consistente en una etiqueta FLAG, una etiqueta poli(His), una etiqueta HA y una etiqueta myc. Más preferiblemente dicha etiqueta es una etiqueta 6xHis. Aún más preferiblemente, dicha etiqueta es una etiqueta 6xHis N-terminal (indicada en la presente como HXa) idéntica a la SEQ ID NO: 74 y codificada preferiblemente por la SEQ ID NO: 73).

[0026] Preferiblemente, un dominio de unión a la pared celular descrito se sitúa en el lado C-terminal del dominio
55 activo enzimático dentro de dicha endolisina de origen natural o un polipéptido mutante. Preferiblemente, dicho polipéptido de origen natural o mutante comprende al menos dos o más dominios activos enzimáticos con distintas especificidades de enlace diana, ya que las distintas especificidades de enlace diana confieren efectos sinérgicos. También se describe una composición que comprende al menos dos compuestos distintos dirigidos contra una

célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, preferiblemente un *Staphylococcus*, más preferiblemente un *Staphylococcus aureus*. Preferiblemente dichos al menos dos compuestos distintos son endolisina de origen natural, que son opcionalmente sintetizados. Preferiblemente dichos al menos dos compuestos distintos son polipéptidos recombinantes, donde cada uno comprende un dominio activo enzimático distinto y/o una multiplicidad diferente de al menos dos dominios activos enzimáticos distintos tal y como se define en la presente a continuación.

[0027] También se describe una composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, donde dicho segundo compuesto es un polipéptido recombinante que comprende una multiplicidad de dicho uno o más dominios activos enzimáticos que muestran especificidad de enlace diana. La "multiplicidad" debe entenderse como un número de copias y puede ser cualquier número entero que varía de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente dicha multiplicidad es 2, es decir, un duplicado. Los polipéptidos que comprenden una multiplicidad de dominios activos enzimáticos muestran una actividad lítica superior en comparación con los polipéptidos que comprenden un único dominio activo enzimático.

[0028] Preferiblemente, dicho segundo compuesto es un polipéptido que comprende y/o consiste en un dominio activo enzimático, uno de unión a la pared celular y opcionalmente una etiqueta para facilitar la purificación tal y como se define en la presente, preferiblemente dicho dominio activo enzimático es un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina, un dominio de endopeptidasa o un dominio de amidasa, y preferiblemente el polipéptido comprende una multiplicidad de dicho dominio activo enzimático, preferiblemente dicha multiplicidad es 2, es decir, un duplicado. Más preferiblemente dicho polipéptido comprende y/o consiste en un dominio de amidasa duplicado y un dominio de unión a la pared celular y opcionalmente una etiqueta para facilitar la purificación tal y como se define en la presente, preferiblemente dicha amidasa es de endolisina de bacteriófago Φ 2638a de *S. aureus* y dicho dominio de unión a la pared celular es de lisostafina de *S. simulans*. Más preferiblemente dicho polipéptido comprende y/o consiste en un dominio de endopeptidasa duplicado y un dominio de unión a la pared celular y opcionalmente una etiqueta para facilitar la purificación tal y como se define en la presente, preferiblemente dicho dominio de endopeptidasa es un dominio de peptidasa_M23 de lisostafina de *S. simulans* y dicho dominio de unión a la pared celular es de lisostafina de *S. simulans*.

[0029] Preferiblemente, dicho segundo compuesto es un polipéptido que tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 98 o 100 y/o está codificado por un polinucleótido con al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 97 o 99. Preferiblemente, dicho polipéptido tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 28, 34, 46, 52, 58 o 70, más preferiblemente, dicho polipéptido tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 28, 46, 52 o 70, aún más preferiblemente, dicho polipéptido tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 46 o 70, más preferiblemente dicho polipéptido tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 70.

[0030] También se describe una composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un compuesto antiinflamatorio y dicho segundo compuesto es un compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, donde dicho primer compuesto se selecciona del grupo que consiste en un corticosteroide, un inhibidor de calcineurina, un compuesto inmunoterapéutico, un IFN-gamma humano recombinante, un probiótico microbiano, un modulador de citocina, un bloqueador de reclutamiento de células inflamatorias y un inhibidor de la activación de células T. Los inhibidores de calcineurina preferidos son FK506, tacrolimus y pimecrolimus. Un compuesto inmunoterapéutico preferido es omalizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado contra IgE que reconoce y oculta un epítipo en la región CH3 de IgE responsable de la unión a Fc ϵ R de alta afinidad en mastocitos y basófilos. Los moduladores de citocina preferidos son un receptor soluble de IL-4, un anticuerpo monoclonal anti-IL-5 y un inhibidor de TNF. Los bloqueantes del reclutamiento de células inflamatorias preferidos son un antagonista de receptor de quimiocinas y un inhibidor de CLA. Los inhibidores de la activación de células T preferidos son alefacept y efalizumab. Los corticosteroides que se pueden usar incluyen, pero de forma no limitativa, dipropionato de betametasona, acetónido de flucinolona, valerato de betametasona, acetónido de triamcinolona, propionato de clobetasol, desoximetasona, diacetato de diflorasona, amcinonida, flurandrenolida, valerato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, desonida, hidrocortisona y acetato de metilprednisolona. Un compuesto antiinflamatorio preferido adicional es dapsona, que tiene tanto propiedades antimicrobianas como antiinflamatorias.

[0031] En todas las formas de realización, el segundo compuesto específicamente dirigido contra una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva, puede estar comprendida por una combinación de una fuente de un primer dominio activo enzimático y una fuente de un segundo dominio activo enzimático, donde dichos primer y segundo dominios activos enzimáticos muestran distintas especificidades de enlace diana y están comprendidos en un primer y segundo polipéptido distinto, es decir, dicho primer dominio activo enzimático está comprendido en un primer polipéptido y dicho segundo dominio enzimático está comprendido en un segundo polipéptido, donde dichos primer y segundo polipéptidos tienen cada uno una secuencia de aminoácidos distinta. Además, el segundo compuesto descrito conforme puede estar comprendido por una combinación de una fuente de un primer dominio activo enzimático, una fuente de un segundo dominio activo enzimático y una fuente de un tercer dominio activo enzimático, donde dichos primer, segundo y tercer dominios activos enzimáticos muestran distintas especificidades de enlace diana y están comprendidos en un primer, segundo y tercer polipéptido distintos, es decir, dicho primer dominio activo enzimático está comprendido en un primer polipéptido, dicho segundo dominio enzimático está comprendido en un segundo polipéptido y dicho tercer dominio enzimático está comprendido en un tercer polipéptido, donde dichos polipéptidos primero, segundo y tercero tienen cada uno una secuencia de aminoácidos distinta. Además, el segundo compuesto descrito puede estar comprendido por una combinación de una fuente de un primer dominio activo enzimático, una fuente de un segundo dominio activo enzimático, una fuente de un tercer dominio activo enzimático y una fuente de un dominio activo enzimático adicional, donde dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo, tercero y adicional muestran distintas especificidades de enlace diana y están comprendidos en un polipéptido primero, segundo, tercero y adicional distinto, es decir, dicho primer dominio activo enzimático está comprendido en un primer polipéptido, dicho segundo dominio enzimático está comprendido en un segundo polipéptido, dicho tercer dominio enzimático está comprendido en un tercer polipéptido y dicho dominio activo enzimático adicional está comprendido en un polipéptido adicional, donde dichos polipéptidos primero, segundo, tercero y adicional tienen cada uno una secuencia de aminoácidos distinta. Un dominio activo enzimático adicional se entiende en la presente como un dominio activo enzimático cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo o más, preferiblemente un cuarto dominio activo enzimático. Un polipéptido adicional se entiende en la presente como un polipéptido cuarto, quinto, sexto, séptimo, octavo, noveno, décimo o más, preferiblemente un cuarto polipéptido.

[0032] Los inventores sorprendentemente descubrieron, para el segundo compuesto descrito, que la aplicación simultánea de dos o más dominios enzimáticamente activos con distintas especificidades de enlace diana confiere efectos sinérgicos. Sorprendentemente, esto no solo funciona cuando los dominios enzimáticamente activos con especificidades diferentes se sitúan en la misma molécula que en las endolisinas de *Staphylococcus* nativas, sino que también funciona cuando los dominios enzimáticamente activos con especificidades diferentes se separan en polipéptidos distintos.

[0033] El beneficio de tener distintos dominios activos enzimáticos situados en polipéptidos individuales separados es que los polipéptidos resultantes son más pequeños, por lo que pueden producirse más fácilmente. Además, estos polipéptidos más pequeños tienen mejores propiedades de difusión en ambientes específicos y pueden ser más resistentes a la degradación y presentar una mayor termoestabilidad. Otra ventaja es que los distintos dominios activos enzimáticos independientes situados en distintas moléculas de polipéptido separadas se pueden mezclar y agrupar en composiciones variables, en una proporción que es más adecuada para hidrolizar las células diana bacterianas específicas. El segundo compuesto descrito compuesto por una combinación como la descrita en este caso se puede suplementar y/o complementar mediante el uso de prácticamente cualquier dominio activo enzimático funcional con prácticamente cualquier especificidad de enlace diana a partir de muchos orígenes diferentes, incluyendo lisinas de fago, bacteriocinas, autolisinas o cualquier otra enzima lítica de la pared celular.

[0034] En el contexto del segundo compuesto descrito, 'una combinación' significa que se contemplan y abarcan una fuente de un primer dominio activo enzimático y una fuente de un segundo dominio activo enzimático. Además, en el contexto del segundo compuesto descrito, 'una combinación' significa que se contemplan y abarcan una fuente de un primer dominio activo enzimático, una fuente de un segundo dominio activo enzimático y opcionalmente una fuente de un tercer dominio activo enzimático y/o uno adicional. Cada fuente puede estar junto con o presente junto con o combinada junto con o físicamente en contacto con la otra fuente formando una composición única. Cada fuente puede alternativamente estar comprendida dentro de una composición distinta. Sin embargo, la divulgación proporciona la idea de que ambas fuentes de un primer y un segundo dominio activo enzimático son necesarias preferiblemente o se usan para obtener un efecto de la presente invención tal y como se define en la presente. Si cada fuente no está presente en una misma composición única, cada fuente y/o cada composición distinta que comprende una fuente de una combinación que abarca el segundo compuesto descrito se puede usar secuencial o simultáneamente.

[0035] 'Una fuente de un primer dominio activo enzimático', 'una fuente de un segundo dominio activo enzimático', 'una fuente de un tercer dominio activo enzimático' y 'una fuente de un dominio activo enzimático adicional' comprende preferiblemente una fuente a base de proteínas, es decir, un polipéptido, una proteína, productos de digestión de una proteína y/o un fragmento de una proteína o de productos de digestión, o una fuente que no es a base de proteína, es decir, un ácido nucleico que codifica una proteína o péptido derivado o fragmento de proteína.

A continuación definimos fuentes preferidas de un primer dominio activo enzimático, una fuente de un segundo dominio activo enzimático, una fuente de un tercer dominio activo enzimático y una fuente de un dominio activo enzimático adicional que están abarcadas por la divulgación. Cuando el segundo compuesto descrito se refiere a una combinación de una fuente de un primer dominio activo enzimático, una fuente de un segundo dominio activo enzimático y opcionalmente una fuente de un tercer dominio activo enzimático y/o uno adicional, cada una de las fuentes de un primer dominio activo enzimático definidas en la presente se puede combinar con cada una de las fuentes de un segundo y opcionalmente un tercer dominio activo enzimático y/o uno adicional definidas en la presente. También se describe el uso de una combinación de una fuente de un primer dominio activo enzimático que es a base de proteínas con una fuente de un segundo y opcionalmente un tercer dominio activo enzimático y/o uno adicional que no son a base de proteínas, y viceversa.

[0036] 'Comprendido/a(s) en distintos polipéptidos' se refiere en la presente a que cualquiera de dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo y opcionalmente tercero y/o adicional está comprendido en un polipéptido que es distinto del polipéptido en el que está comprendido cualquiera de los otros dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo y opcionalmente tercero y/o adicional.

[0037] En todas las formas de realización, un polipéptido puede ser un polipéptido natural o un polipéptido aislado, preferiblemente un polipéptido aislado. Un ácido nucleico puede ser un ácido nucleico natural o un ácido nucleico aislado, preferiblemente un ácido nucleico aislado. Una construcción de ácido nucleico puede ser una construcción natural o una aislada, preferiblemente una construcción de ácido nucleico aislada.

[0038] Preferiblemente, un primer, un segundo y opcionalmente un tercer dominio activo enzimático y/o uno adicional que abarcan juntos el segundo compuesto descrito es un dominio seleccionado del grupo que consiste en un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina (CHAP), un dominio de endopeptidasa, y un dominio de amidasa; todos preferiblemente como se describe previamente en la presente.

[0039] Preferiblemente, un polipéptido primero, segundo, tercero y/o adicional que abarcan juntos el segundo compuesto descrito comprende una multiplicidad diferente de un dominio activo enzimático primero, segundo, tercero y/o adicional como se describe. Una "multiplicidad" se define en la presente como un número de copias. Una "multiplicidad diferente" se define en la presente como una multiplicidad o número de copias de un dominio activo enzimático específico descrito, es decir, un dominio activo enzimático primero, segundo, tercero o adicional tal y como se define en la presente, comprendido dentro de un polipéptido específico descrito, es decir, un polipéptido primero, segundo, tercero o adicional tal y como se define en la presente, que es diferente de una multiplicidad o número de copias de ese mismo dominio activo enzimático dentro de otro polipéptido de la combinación que abarca el segundo compuesto descrito. Por ejemplo, una combinación que abarca el segundo compuesto comprende un primer polipéptido que comprende un número específico de copias de un primer dominio activo enzimático, y un segundo polipéptido que comprende un número diferente de copias de dicho primer dominio activo enzimático. Además, dicho primer polipéptido de dicha combinación ejemplificada que abarca el segundo compuesto puede comprender además un número específico de copias del segundo dominio activo enzimático, que es diferente del número de copias de dicho segundo dominio activo enzimático comprendido en dicho segundo polipéptido de dicha combinación. Además, cualquier polipéptido adicional de dicha combinación ejemplificada que abarca el segundo compuesto puede comprender un número de copias de un dominio activo enzimático adicional, que es diferente del número de copias de dicho dominio activo enzimático adicional comprendido en dichos primer y segundo polipéptidos de dicha combinación. Aunque una combinación de polipéptidos distintos donde cada uno comprende un único dominio activo enzimático distinto mostró actividad lítica sinérgica en comparación con la actividad lítica de cada polipéptido por separado, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que los polipéptidos que comprenden una multiplicidad de dominios activos enzimáticos muestran una actividad lítica superior en comparación con los polipéptidos que comprenden un único dominio activo enzimático.

[0040] Además, una combinación de dominios enzimáticos distintos en polipéptidos distintos donde al menos uno de dichos polipéptidos distintos comprende una multiplicidad de dominios activos enzimáticos fue superior a una combinación donde todos los dichos polipéptidos distintos comprenden un único dominio activo enzimático distinto. Además, una combinación que abarca el segundo compuesto, donde un polipéptido primero, segundo, tercero y/o adicional comprenden una multiplicidad de un dominio activo enzimático primero, segundo, tercero y/o adicional, respectivamente, fue superior a una combinación que abarca el segundo compuesto, donde dichos polipéptidos primero, segundo, tercero y/o adicional comprenden una única copia de dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo, tercero y/o adicional, respectivamente, y preferiblemente donde dicha multiplicidad, tal y como se define en la presente, es 2, es decir, un duplicado. En una forma de realización preferida, el efecto sinérgico de una combinación que abarca el segundo compuesto descrito, donde un polipéptido primero, segundo, tercero y/o adicional comprenden una multiplicidad de un dominio activo enzimático primero, segundo, tercero y/o adicional, respectivamente, fue superior a una combinación que abarca el segundo compuesto, donde dichos polipéptidos primero, segundo, tercero y/o adicional comprenden una única copia de dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo, tercero y/o adicional, respectivamente, y preferiblemente donde dicha multiplicidad, tal y como se define en la presente a continuación, es 2, es decir, un duplicado.

[0041] Preferiblemente, un primer y/o segundo polipéptido de una combinación que abarca el segundo compuesto, comprende una multiplicidad diferente de un primer y/o segundo dominio activo enzimático descrito. La multiplicidad de dicho primer y segundo dominio se define, como previamente en la presente, como un número de copias, indicado preferiblemente por k , l , n y p , de dicho primer y segundo dominio indicado de la siguiente manera:

- 5 k indica el número de copias de dicho primer dominio activo enzimático en dicho primer polipéptido;
 l indica el número de copias de dicho segundo dominio activo enzimático en dicho primer polipéptido;
 n indica el número de copias de dicho primer dominio activo enzimático en dicho segundo polipéptido;
 p indica el número de copias de dicho segundo dominio activo enzimático en dicho segundo polipéptido;

- 10 y donde k y p son números enteros independientes de 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, o preferiblemente 1-2, y l y n son números enteros independientes de 0-10, 0-9, 0-8, 0-7, 0-6, 0-5, 0-4, 0-3, o preferiblemente 0-2, y donde k es un número entero diferente de n y/o l es un número entero diferente de p , más preferiblemente k y p son 2 y l y n son 0.

[0042] Preferiblemente, un primer, segundo y tercer polipéptido que abarcan el segundo compuesto descrito comprenden una multiplicidad diferente de un primer, segundo y tercer dominio activo enzimático descrito.

- 15 [0043] La multiplicidad de dichos primer, segundo y tercer dominios se define, como previamente en la presente, como un número de copias, indicado preferiblemente por k , l , m , n , p , q , r , s y t , de dichos primer, segundo y tercer dominios indicado de la siguiente manera:

- 20 k indica el número de copias de dicho primer dominio activo enzimático en dicho primer polipéptido;
 l indica el número de copias de dicho segundo dominio activo enzimático en dicho primer polipéptido;
 m indica el número de copias de dicho tercer dominio activo enzimático en dicho primer polipéptido;
 n indica el número de copias de dicho primer dominio activo enzimático en dicho segundo polipéptido;
 p indica el número de copias de dicho segundo dominio activo enzimático en dicho segundo polipéptido;
 q indica el número de copias de dicho tercer dominio activo enzimático en dicho segundo polipéptido;
 r indica el número de copias de dicho primer dominio activo enzimático en dicho tercer polipéptido;
 s indica el número de copias de dicho segundo dominio activo enzimático en dicho tercer polipéptido;
 t indica el número de copias de dicho tercer dominio activo enzimático en dicho tercer polipéptido;

- 25 y donde k , p y t son números enteros independientes de 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, o preferiblemente 1-2, y l , m , n , q , r y s son números enteros independientes de 0-10, 0-9, 0-8, 0-7, 0-6, 0-5, 0-4, 0-3, o preferiblemente 0-2, y donde k es un número entero diferente de n y/o r , y/o l es un número entero diferente de p y/o s , y/o t es un
 30 número entero diferente de m o q , más preferiblemente k , p y t son 2 y l , m , n , q , r y s son 0.

- 35 [0044] Preferiblemente, un polipéptido primero, segundo, tercero y adicional que abarcan el segundo compuesto descrito comprenden una multiplicidad diferente de un dominio activo enzimático primero, segundo, tercero y adicional descrito. La multiplicidad de dicho dominio activo enzimático adicional en vista de dichos primer, segundo y tercer dominios activos enzimáticos debe interpretarse en la presente de una manera análoga a como se ha definido en la presente anteriormente para un primer, segundo y tercer dominio activo enzimático.

- 40 [0045] Preferiblemente un polipéptido primero, segundo, tercero o adicional que abarcan el segundo compuesto descrito tiene una longitud de al menos 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320 o 330 aminoácidos y/o una longitud de como máximo 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 400, 390, 380 o 370 aminoácidos. Más preferiblemente, un primer, segundo o tercer polipéptido que abarcan el segundo compuesto descrito tiene una longitud de 140-850, 140-800, 140-750, 140-700, 140-650, 140-600, 140-550 140-500, 140-490, 140-480, 140-470, 140-460, 140-450, 140-440, 140-430, 140-420, 140-410, 140-400, 140-390, 140-380, 140-370, 150-850, 160-850, 170-850, 180-850, 190-850, 200-850, 210-850, 220-850, 230-850, 240-850, 250-850, 260-850, 270-850, 280-850, 290-850, 300-850, 310-850, 320-850 o 330-850 aminoácidos.

- 45 [0046] Preferiblemente un primer y segundo polipéptido que abarcan el segundo compuesto descrito tiene cada uno una longitud de al menos 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320 o 330 aminoácidos y/o una longitud de como máximo 800, 850, 700, 650, 600, 550, 500, 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 400, 390, 380 o 370 aminoácidos. Más preferiblemente, un primer y segundo polipéptido descrito tiene cada uno una longitud de 140-850, 140-800, 140-750, 140-700, 140-650, 140-600, 140-550 140-500, 140-490, 140-480, 140-470, 140-460, 140-450, 140-440, 140-430, 140-420, 140-410, 140-400, 140-390, 140-380, 140-370, 150-850, 160-850, 170-850, 180-850, 190-850, 200-850, 210-850, 220-850, 230-850, 240-850, 250-850, 260-850, 270-850, 280-850, 290-850, 300-850, 310-850, 320-850 o 330-850 aminoácidos.

- 5 [0047] Preferiblemente un primer, segundo y tercer polipéptido que abarcan el segundo compuesto descrito tiene cada uno una longitud de al menos 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320 o 330 aminoácidos y/o una longitud de como máximo 800, 850, 700, 650, 600, 550, 500, 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 400, 390, 380 o 370 aminoácidos. Más preferiblemente, un primer, segundo y tercer polipéptido que abarcan el segundo compuesto descrito tiene cada uno una longitud de 140-850, 140-800, 140-750, 140-700, 140-650, 140-600, 140-550 140-500, 140-490, 140-480, 140-470, 140-460, 140-450, 140-440, 140-430, 140-420, 140-410, 140-400, 140-390, 140-380, 140-370, 150-850, 160-850, 170-850, 180-850, 190-850, 200-850, 210-850, 220-850, 230-850, 240-850, 250-850, 260-850, 270-850, 280-850, 290-850, 300-850, 310-850, 320-850 o 330-850 aminoácidos.
- 10 [0048] Preferiblemente un polipéptido primero, segundo, tercero y adicional que abarcan el segundo compuesto descrito tiene cada uno una longitud de al menos 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320 o 330 aminoácidos y/o una longitud de como máximo 800, 850, 700, 650, 600, 550, 500, 490, 480, 470, 460, 450, 440, 430, 420, 410, 400, 390, 380 o 370 aminoácidos. Más preferiblemente, un polipéptido primero, segundo, tercero y adicional que abarcan el segundo compuesto descrito tiene cada uno una longitud de 140-850, 140-800, 140-750, 140-700, 140-650, 140-600, 140-550 140-500, 140-490, 140-480, 140-470, 140-460, 140-450, 140-440, 140-430, 140-420, 140-410, 140-400, 140-390, 140-380, 140-370, 150-850, 160-850, 170-850, 180-850, 190-850, 200-850, 210-850, 220-850, 230-850, 240-850, 250-850, 260-850, 270-850, 280-850, 290-850, 300-850, 310-850, 320-850 o 330-850 aminoácidos.
- 15 [0049] Una forma de realización proporciona una combinación de una fuente de un primer y un segundo dominio activo enzimático que abarcan el segundo compuesto descrito, donde dichos dominios activos enzimáticos primero y segundo están comprendidos en distintos polipéptidos primero y segundo descritos, donde dicho primer polipéptido está libre de dicho segundo dominio activo enzimático y dicho segundo polipéptido está libre de dicho primer dominio activo enzimático. Además, se proporciona una combinación descrita, donde l y n son 0.
- 20 [0050] Otra forma de realización proporciona una combinación de una fuente de un primer, segundo y tercer dominio activo enzimático que abarcan el segundo compuesto descrito, donde dichos primer, segundo y tercer dominios activos enzimáticos están comprendidos en polipéptidos primero, segundo y tercero distintos, donde dicho primer polipéptido está libre de dicho segundo y tercer dominio activo enzimático, dicho segundo polipéptido está libre de dicho primer y tercer dominio activo enzimático, y dicho tercer polipéptido está libre de dicho primer y segundo dominio activo enzimático. Además, se proporciona una combinación descrita, donde l , m , n , q , r y s son 0. También se describe una combinación que abarca el segundo compuesto según la presente invención, donde l , m , n , q , r y s son 0 y k , p y t son 2.
- 25 [0051] Otra forma de realización proporciona una combinación de una fuente de un dominio activo enzimático primero, segundo, tercero y adicional que abarcan el segundo compuesto descrito, donde dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo, tercero y adicional están comprendidos en un polipéptido primero, segundo, tercero y adicional distintos, respectivamente, donde
- 30 preferiblemente dicho primer polipéptido está libre de dichos dominios activos enzimáticos segundo, tercero y adicional;
preferiblemente dicho segundo polipéptido está libre de dichos dominios activos enzimáticos primero, tercero y adicional;
preferiblemente dicho tercer polipéptido está libre de dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo y adicional; y,
preferiblemente dicho polipéptido adicional está libre de dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo y tercero.
- 35 [0052] Preferiblemente dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo, tercero y adicional están comprendidos dentro de dicho polipéptido primero, segundo, tercero y adicional, respectivamente, por duplicado, es decir, donde la multiplicidad como se identifica en la presente es 2. También se abarca una combinación que abarca el segundo compuesto descrito, donde un primer, segundo y/o tercer polipéptido descrito no están libres de un primer, segundo y/o tercer dominio activo enzimático descrito, pero dicho primer, segundo y/o tercer polipéptido difieren en la multiplicidad de dicho primer, segundo y/o tercer dominio activo enzimático. Además, se
- 40 abarca una combinación que abarca el segundo compuesto descrito, donde al menos uno de entre k , l , m , n , p , q , r , s o t es 2 y donde cualquiera de los otros k , l , m , n , p , q , r , s y/o t es 1 o 0.
- 45 [0053] Se prefiere una combinación que abarca el segundo compuesto descrito, donde un polipéptido primero, segundo, tercero y/o adicional es un polipéptido que tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en
- 50 la SEQ ID NO: 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 98 o 100.
- 55

[0054] En el contexto de la divulgación, se prevén varias combinaciones preferidas, no limitativas, que abarcan el segundo compuesto descrito, que se enumeran aquí a continuación.

[0055] Se prefiere una combinación de una fuente de un primer dominio activo enzimático y un segundo dominio activo enzimático, donde dichos dominios activos enzimáticos primero y segundo están comprendidos en distintos polipéptidos primero y segundo, y donde dicho primer dominio activo enzimático es un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina y dicho segundo dominio activo enzimático es un dominio de endopeptidasa o donde dicho primer dominio activo enzimático es un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina y dicho segundo dominio activo enzimático es un dominio de amidasa o donde dicho primer dominio activo enzimático es un dominio de endopeptidasa y dicho segundo dominio activo enzimático es un dominio de amidasa, donde dichos distintos primero y segundo comprende cada uno además un dominio de unión a la pared celular, y donde cada uno de dichos polipéptidos distintos primero y segundo comprende una multiplicidad de dicho primer o segundo dominio activo enzimático, preferiblemente dicha multiplicidad es 2, es decir, un duplicado.

[0056] También se prefiere una combinación de una fuente de un primer y segundo dominio activo enzimático, donde dichos dominios activos enzimáticos primero y segundo están comprendidos en distintos polipéptidos primero y segundo, y donde dicho primer dominio enzimático es un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de histidina y dicho segundo dominio activo enzimático es un dominio de endopeptidasa o dicho primer dominio activo enzimático es un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina y dicho segundo dominio activo enzimático es un dominio de amidasa o dicho primer dominio activo enzimático es un dominio de endopeptidasa y dicho segundo dominio activo enzimático es un dominio de amidasa, y donde dicho primer y segundo polipéptido además comprende cada uno un dominio de unión a la pared celular.

[0057] También se prefiere una combinación de una fuente de un primer dominio activo enzimático y un segundo dominio activo enzimático, donde dichos dominios activos enzimáticos primero y segundo están comprendidos en distintos polipéptidos primero y segundo, y donde dicho primer dominio activo enzimático es un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina y dicho segundo dominio activo enzimático es un dominio de endopeptidasa, y donde dicha combinación comprende además una fuente de un tercer dominio activo enzimático comprendido en un tercer polipéptido distinto, donde dicho tercer dominio activo enzimático es un dominio de amidasa y dichos polipéptidos primero, segundo y tercero distintos comprenden cada uno además un dominio de unión a la pared celular, y donde cada uno de dichos polipéptidos primero, segundo y tercero distintos comprende una multiplicidad de dicho primer, segundo o tercer dominio activo enzimático, preferiblemente dicha multiplicidad es 2, es decir, un duplicado.

[0058] También se prefiere una combinación de una fuente de un primer, segundo y tercer dominio activo enzimático, donde dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo y tercero están comprendidos en distintos polipéptidos primero, segundo y tercero, y donde dicho primer dominio enzimático es un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de histidina, dicho segundo dominio activo enzimático es un dominio de endopeptidasa y dicho tercer dominio activo enzimático es un dominio de amidasa, y donde dichos polipéptidos primero, segundo y tercero además comprenden cada uno un dominio de unión a la pared celular.

[0059] También se prefiere una combinación donde un primer dominio activo enzimático descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 10 y un segundo dominio activo enzimático descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 16.

[0060] También se prefiere una combinación donde un primer dominio activo enzimático descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 10 y un segundo dominio activo enzimático descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 18.

[0061] También se prefiere una combinación donde un primer activo enzimático descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 16 y un segundo dominio activo enzimático descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 18.

[0062] También se prefiere una combinación donde un primer polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 34 y un segundo polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 46.

- [illegible]

segundo polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 46 y un tercer polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 52.

5 [0096] También se prefiere una combinación donde un primer polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 34, un segundo polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 46 y un tercer polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 52.

10 [0097] También se prefiere una combinación donde un primer polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 58, un segundo polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 46 y un tercer polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 28.

15 [0098] También se prefiere una combinación donde un primer polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 34, un segundo polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 70 y un tercer polipéptido descrito tiene al menos un 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100 % de identidad con la SEQ ID NO: 28.

20 [0099] Debe entenderse que una combinación como se describe en este caso que abarca el segundo compuesto descrito incluye mezclas de una fuente de un primer, una fuente de un segundo y opcionalmente una fuente de un tercer dominio activo enzimático y/o uno adicional acorde en proporciones variables. Preferiblemente, tal combinación comprende una fuente de un primer y una fuente de un segundo dominio activo enzimático descrito, donde dichos primer y segundo dominio activo enzimático están presentes en cantidades equimolares. También se prefiere una combinación que comprende una fuente de un primer, una fuente de un segundo y una fuente de un tercer dominio activo enzimático descrito, donde dichos primer, segundo y tercer dominios activos enzimáticos están presentes en cantidades equimolares. También se prefiere una combinación que comprende una fuente de un primer, una fuente de un segundo, una fuente de un tercer y una fuente de un dominio activo enzimático adicional descrito, donde dichos dominios activos enzimáticos primero, segundo, tercero y adicional están presentes en cantidades equimolares.

30 [0100] En un **segundo aspecto**, se describe un kit de partes que comprende:

- a) un primer frasco con una primera composición que comprende un primer compuesto tal y como se define en el primer aspecto; y,
- b) un segundo frasco con una segunda composición que comprende un segundo compuesto tal y como se define en el primer aspecto; y opcionalmente,
- 35 c) instrucciones de uso, que comprenden preferiblemente un régimen de dosificación.

Preferiblemente, dicho kit de partes, más específicamente dicha primera y segunda composición de dicho kit de partes, es para el uso como un medicamento, preferiblemente para usar en el tratamiento del eccema, más preferiblemente para usar en el tratamiento de la dermatitis atópica, como se detalla adicionalmente en la presente. Un régimen de dosificación debe entenderse en la presente como una instrucción para la administración a un individuo que la necesita, preferiblemente una instrucción que indica una vía de administración, frecuencia de administración y dosificación de administración, y opcionalmente una instrucción para la mezcla de dichos compuestos primero y segundo justo antes de la administración, según sea necesario para el tratamiento, preferiblemente necesario para el tratamiento del eccema, más preferiblemente para el tratamiento de la dermatitis atópica. Vías, frecuencias y dosificaciones de administración preferidas se detallan adicionalmente en la presente.

40 En una forma de realización, dicha primera composición según un segundo aspecto y/o dicha segunda composición según un segundo aspecto se administra por separado, preferiblemente como parte de un régimen de tratamiento general. En una forma de realización alternativa, dicha primera composición según un segundo aspecto y dicha segunda composición según un segundo aspecto se almacenan por separado, y se mezclan justo antes de la administración. Preferiblemente, "justo antes de" debe entenderse en la presente como menos de 120, 60, 30, 15, 5, 4, 3, 2 o 1 minutos antes de la administración, preferiblemente menos de 5 minutos antes de la administración.

55 [0101] Dicho primer y dicho segundo frasco puede ser cualquier frasco, botella, tubo, ampolla, contenedor, matraz o similar, adecuado para el almacenamiento de dicha primera y segunda composición tal y como se define en la presente, respectivamente. Preferiblemente dicho primer y/o segundo frasco tiene un volumen de entre 0,1 y 500 ml, preferiblemente entre 1 y 100 ml, más preferiblemente de aproximadamente 5, 10, 50 o 100 ml.

[0102] En un **tercer aspecto**, se describe un método de tratamiento que comprende la administración de una composición según el primer aspecto y/o la administración secuencial o simultánea de un primer y un segundo compuesto de un kit de partes según el segundo aspecto.

[0103] Preferiblemente, dicho método de tratamiento es un método para prevenir, retrasar y/o curar una enfermedad infecciosa, tal como, pero no limitada a, una infección cutánea, mastitis, neumonía, meningitis, endocarditis, síndrome del *shock* tóxico (SST), sepsis, septicemia, bacteriemia u osteomielitis. Preferiblemente, dicha infección cutánea se selecciona del grupo de acné, rosácea, granos, impétigo, diviesos, forúnculos, celulitis, foliculitis, psoriasis, carbuncos, síndrome de la piel escaldada y abscesos. Preferiblemente, dicho método de tratamiento es un método para prevenir, retrasar y/o curar el eccema tal como la dermatitis atópica, el eccema de contacto alérgico, el eccema de contacto, el eccema dishidrótico, la neurodermatitis, el eccema numular, el eccema seborreico, la dermatitis por estasis, preferiblemente la dermatitis atópica. Preferiblemente, dicho método de tratamiento es el tratamiento local de una infección cutánea y/o eccema como se identifica en la presente, más preferiblemente dermatitis atópica.

[0104] Se abarca una composición según el primer aspecto y/o un kit de partes según el segundo aspecto, para el uso como un medicamento. Preferiblemente, dicha composición según el primer aspecto y/o dicho kit de partes según el segundo aspecto es para prevenir, retrasar y/o curar una enfermedad infecciosa, tal como, pero no limitada a, una infección cutánea, mastitis, neumonía, meningitis, endocarditis, síndrome del *shock* tóxico (SST), sepsis, septicemia, bacteriemia u osteomielitis. Preferiblemente, dicha infección cutánea se selecciona del grupo de acné, rosácea, granos, impétigo, diviesos, forúnculos, celulitis, foliculitis, psoriasis, carbuncos, síndrome de la piel escaldada y abscesos. Preferiblemente, dicha composición según el primer aspecto y/o dicho kit de partes según el segundo aspecto es para usar en la prevención, el retraso y/o la curación del eccema tal como la dermatitis atópica, el eccema de contacto alérgico, el eccema de contacto, el eccema dishidrótico, la neurodermatitis, el eccema numular, el eccema seborreico, la dermatitis por estasis, preferiblemente la dermatitis atópica.

[0105] También se abarca el uso de una composición según el primer aspecto y/o un kit de partes según el segundo aspecto para la producción de un medicamento. Preferiblemente, dicho medicamento es para prevenir, retrasar y/o curar una enfermedad infecciosa, tal como, pero no limitada a, una infección cutánea, mastitis, neumonía, meningitis, endocarditis, síndrome del *shock* tóxico (SST), sepsis, septicemia, bacteriemia u osteomielitis. Preferiblemente, dicha infección cutánea se selecciona del grupo de acné, rosácea, granos, impétigo, diviesos, forúnculos, celulitis, foliculitis, psoriasis, carbuncos, síndrome de la piel escaldada y abscesos. Preferiblemente, dicho medicamento es un medicamento para prevenir, retrasar y/o curar el eccema tal como la dermatitis atópica, el eccema de contacto alérgico, el eccema de contacto, el eccema dishidrótico, la neurodermatitis, el eccema numular, el eccema seborreico, la dermatitis por estasis, preferiblemente la dermatitis atópica.

[0106] Preferiblemente, dicha composición según el primer aspecto, una primera composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o una segunda composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o medicamento tal y como se define en la presente es una formulación tópica entendida en la presente como una formulación, incluyendo una formulación microencapsulada, que sea adecuada para la administración tópica y puede estar en forma de una crema, pomada, solución, polvo, spray, aerosol, cápsula, sólido o gel, y/o puede estar unida a una superficie sólida, por ejemplo por inmovilización con ligandos de afinidad o a través de interacciones iónicas/hidrofóbicas e inmovilización covalente.

[0107] Una composición según el primer aspecto y/o una primera y/o segunda composición de un kit de partes según el segundo aspecto también puede formar parte de un gel de ducha, jabón, barra de aplicación o cosmético.

[0108] Una composición según el primer aspecto y/o una segunda composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o una mezcla resultante de mezclar dicha primera y segunda composición de un kit de partes según el segundo aspecto justo antes de la administración como se ha indicado anteriormente en la presente, se dice preferiblemente que es activa, funcional o terapéuticamente activa cuando reduce la cantidad de células bacterianas, preferiblemente células bacterianas gram positivas, más preferiblemente la cantidad de células bacterianas de *Staphylococcus*, más preferiblemente la cantidad de células bacterianas de *Staphylococcus aureus*, presentes en un paciente o en una célula de dicho paciente o en una línea celular o en un sistema *in vitro* sin células y preferiblemente significa que un 99 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o menos de la cantidad inicial de dichas células bacterianas sigue siendo detectable. Más preferiblemente, ninguna célula bacteriana, preferiblemente ninguna célula bacteriana gram positiva, más preferiblemente ninguna célula bacteriana de *Staphylococcus*, más preferiblemente ninguna célula bacteriana de *Staphylococcus aureus*, es detectable. En este párrafo, la expresión "cantidad de células bacterianas" significa preferiblemente células bacterianas viables. Se pueden detectar estafilococos de todos los géneros usando técnicas estándar conocidas por la persona especialista tales como técnicas inmunohistoquímicas que usan anticuerpos específicos de *Staphylococcus*, pruebas de coagulasa en tubo que detectan la estafilocoagulasa o "coagulasa libre", detección de proteínas de superficie como el factor de aglutinación (prueba de la coagulasa en portaobjetos) y/o la proteína A (pruebas de látex comerciales). Se pueden detectar estafilococos viables usando técnicas estándar conocidas

por la persona especialista tales como técnicas microbiológicas de cultivo bacteriano y/o reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa cuantitativa en tiempo real para analizar para el ARNm bacteriano. Una reducción en la cantidad de células bacterianas se evalúa preferiblemente en un tejido o en una célula de un individuo o un paciente por comparación con la cantidad presente en dicho individuo o paciente antes del tratamiento con dicha composición o polipéptido descritos. Alternativamente, la comparación se puede hacer con un tejido o una célula de dicho individuo o paciente que no ha sido aún tratado con dicha composición o polipéptido en el caso de que el tratamiento sea local.

[0109] Preferiblemente una composición según el primer aspecto y/o una segunda composición de un kit de partes del segundo aspecto, y/o una mezcla resultante de mezclar la primera y la segunda composición del kit de parte del segundo aspecto de la invención justo antes de la administración como se ha identificado en la presente antes comprende una cantidad de un segundo compuesto tal y como se define en la presente que se activa terapéuticamente como se ha identificado anteriormente en la presente. Preferiblemente, dicha composición es para la administración tópica a un individuo que la necesita, preferiblemente a un paciente que sufre de eccema, y comprende dicho segundo compuesto en una cantidad eficaz, preferiblemente una concentración del 0,001-10 % en peso de la composición total. Dependiendo de la actividad específica del segundo compuesto, la cantidad eficaz puede ser tan baja como aproximadamente unos pocos microgramos/ml, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 microgramos/ml a aproximadamente varios miligramos/ml, tal como aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 miligramos/ml.

[0110] Preferiblemente una composición según el primer aspecto y/o una primera composición de un kit de partes del segundo aspecto, y/o una mezcla resultante que resulta de mezclar la primera y la segunda composición del kit de parte del segundo aspecto justo antes de la administración como se ha identificado en la presente antes es una composición para la aplicación tópica para el tratamiento del eccema que comprende un compuesto antiinflamatorio, seleccionado de, pero no limitado a, un corticosteroide, un inhibidor de calcineurina, un compuesto inmunoterapéutico, un IFN-gamma humano recombinante, un probiótico microbiano, un modulador de citocinas, un bloqueador del reclutamiento de células inflamatorias, un inhibidor de la activación de células T, o una combinación de estos. Preferiblemente, dicha composición es para la administración tópica a un individuo que la necesita, preferiblemente a un paciente que sufre de eccema, y comprende dicho compuesto antiinflamatorio en una cantidad eficaz, preferiblemente en el rango del 0,01 al 10 % en peso de la composición total, preferiblemente en el rango del 0,05 al 5 %, más preferiblemente en un rango del 0,05 al 2,5 %, aún más preferiblemente en un rango del 0,1 al 1 %.

[0111] Preferiblemente una composición según el primer aspecto y/o una primera composición de un kit de partes del segundo aspecto, y/o una mezcla resultante que resulta de mezclar la primera y la segunda composición del kit de parte del segundo aspecto justo antes de la administración como se ha identificado en la presente antes es una composición para la aplicación tópica para el tratamiento del eccema que comprende un corticosteroide en el rango del 0,05 al 5 % en peso de la composición total, preferiblemente en un rango del 0,05 al 2,5 %, más preferiblemente en un rango del 0,1 al 1 %, aún más preferiblemente que comprende aproximadamente un 0,05 % de propionato de clobetasol, aproximadamente un 0,05 % de propionato de halobetasol, aproximadamente un 0,1 % de fluocinonida, aproximadamente un 0,05 % de diacetato de diflorasona, aproximadamente un 0,1 % de furoato de mometasona, aproximadamente un 0,1 % de halcinonida, aproximadamente un 0,25 % de desoximetasona, aproximadamente un 0,05 % de fluocinonida, aproximadamente un 0,05 % de desoximetasona, aproximadamente un 0,1 % de pivalato de clocortolona, aproximadamente un 0,1 % de furoato de mometasona, aproximadamente un 0,1 % de acetónido de triamcinolona, aproximadamente un 0,1 % de valerato de betametasona, aproximadamente un 0,025 % de acetónido de fluocinolona, aproximadamente un 0,05 % de propionato de fluticasona, aproximadamente un 0,1 % de prednicarbato, aproximadamente un 0,1 % de probutato de hidrocortisona, aproximadamente un 0,1 % de acetónido de triamcinolona, aproximadamente un 0,05 % de dipropionato de alclometasona, aproximadamente un 0,05 % de desonida, aproximadamente un 0,025 % de acetónido de triamcinolona, aproximadamente un 0,1 % de butirato de hidrocortisona, aproximadamente un 0,01 % de acetónido de fluocinolona, aproximadamente un 1 % de acetato de hidrocortisona, aproximadamente un 2 % de hidrocortisona, aproximadamente un 2,5 % de hidrocortisona y/o un 0,5-1 % de hidrocortisona. Aproximadamente se define en la presente como un valor menos o más el 10 % del valor indicado.

[0112] Una composición según el primer aspecto, una primera composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o una segunda composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o un medicamento tal y como se define en la presente puede estar en forma líquida, sólida o semilíquida o semisólida, preferiblemente comprende además un portador, excipiente y/o estabilizador farmacéutico aceptable. Ejemplos de portadores, excipientes y estabilizadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero de forma no limitativa, tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo el ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular; proteínas, tales como albúmina de suero y gelatina; polímeros hidrófilos tal como la polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo la glucosa, la manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como el EDTA; polialcoholes tales como el manitol o el sorbitol; contraiones formadores de sales tales como el sodio; y/o

tensioactivos no iónicos tales como el polisorbato (TWEEN™), el polietilenglicol (PEG) y poloxámeros (PLURONICS™); y espesantes poliméricos tales como agentes gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos usados con frecuencia en las industrias cosmética y farmacéutica, preferiblemente un agente gelificante comprende entre aproximadamente el 0,2 % y aproximadamente el 4% en peso de la composición. Una composición según el primer aspecto, una primera composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o una segunda composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o un medicamento tal y como se define en la presente pueden incluir también un lubricante, un agente humectante, un edulcorante, un agente aromatizante, un emulsionante, un agente de suspensión, un protector solar tal como, pero no limitado a, dióxido de titanio o cinamato de metilo, y/o un conservante, además de los ingredientes anteriores, preferiblemente un conservante está presente a aproximadamente de un 0,05 % a un 0,5 % en peso de la composición total. Una composición según el primer aspecto, una primera composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o una segunda composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o un medicamento tal y como se define en la presente pueden incluir también un portador, que se conocen en la técnica (tal como un carbohidrato y un polialcohol), para ayudar en la exposición de la piel a un medicamento.

[0113] Preferiblemente, una composición según el primer aspecto, una primera composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o una segunda composición de un kit de partes según el segundo aspecto y/o un medicamento tal y como se define en la presente comprende además una sustancia activa adicional. Una sustancia activa adicional puede ser cualquiera de entre, pero no se limita a, un agente antiinflamatorio; un agente antibiótico estándar o convencional tal como, pero no limitado a, penicilina, penicilinas sintéticas, bacitracina, metilicina, cefalosporina, polimixina, cefaclor, Cefadroxil, nafato de cefamandol, cefazolina, cefixima, cefmetazol, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxime, cefotaxima, cefotetán, cefoxitina, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftriaxona moxalactamo, cefuroxima, cefalexina, cefalosporina C, sal sódica de cefalosporina C, cefalotina, sal sódica de cefalotina, cefapirina, cefradina, cefuroxima axetilo, dihidratocefalotina, moxalactamo, mafato de loracarbef y/o agentes quelantes; un antifúngico, tal como, pero no limitado a, nitrato de oxiconazol, ciclopirox olamina, cetoconazol, nitrato de miconazol y nitrato de butoconazol; un antiandrógeno, tal como, pero no limitado a, flutamida y/o finasterida; un agente anestésico local, tal como, pero no limitado a, tetracaína, clorhidrato de tetracaína, lidocaína, clorhidrato de lidocaína, diclonina, clorhidrato de diclonina, clorhidrato de dimetisoquina, dibucaína, clorhidrato de dibucaína, picrato de butambeno y/o clorhidrato de pramoxina; y dapsona, que tiene tanto propiedades antimicrobianas como antiinflamatorias. Los porcentajes en peso preferidos de los agentes antimicrobianos son del 0,1 % al 10 % en peso de la composición total. Los porcentajes en peso preferidos para los anestésicos locales son del 0,025 % al 5 % en peso de la composición total.

[0114] Una composición según el primer aspecto, una primera composición según un segundo aspecto y/o una segunda composición según un segundo aspecto y/o medicamento tal y como se define en la presente se puede usar para tratar animales, incluidos los seres humanos, que sufran de cualquiera de las enfermedades infecciosas y/o eccema como se ha identificado en la presente anteriormente, preferiblemente de dermatitis atópica.

[0115] Una vía preferida de administración de dicha composición y/o dicho medicamento es cualquier vía adecuada de administración que se pueda usar para administrar dicha composición según el primer aspecto, dicha primera composición según un segundo aspecto y/o dicha segunda composición según un segundo aspecto y/o medicamento tal y como se define en la presente, incluyendo pero de forma no limitativa: oral, aerosol u otro dispositivo para administrar a los pulmones, espray nasal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, vaginal, rectal, tópica, punción lumbar, intratecal y aplicación directa al cerebro y/o las meninges. Preferiblemente, dicha composición según el primer aspecto, dicha primera composición según un segundo aspecto y/o dicha segunda composición según un segundo aspecto y/o medicamento tal y como se define en la presente se administran por vía tópica, preferiblemente en el lado de la infección y/o lesión y/o, en el caso de un eccema, preferiblemente en el lado de la erupción cutánea.

[0116] Una frecuencia de administración preferida de dicha composición y/o dicho medicamento es una o dos veces al día, preferiblemente en el área de la piel afectada por la enfermedad o el lado de la lesión conocido en la técnica como el lado de la erupción. Preferiblemente dicho tratamiento se continúa tanto tiempo como sea necesario para que desaparezca la erupción. Preferiblemente dicho tratamiento se continúa durante 2 a 3 días, durante 7 a 10 días y/o durante 2 a 3 semanas. Preferiblemente una cantidad total de composición para la aplicación tópica se administra como se ha identificado en la presente, dando como resultado una aplicación total de aproximadamente 1 gramo de corticosteroide a la persona que lo necesite.

[0117] Una dosis de administración preferida de dicha composición y/o dicho medicamento es una dosis con una cantidad total eficaz de dichos compuestos primero y segundo que da como resultado la prevención, el retraso y/o la curación de una enfermedad infecciosa y/o eccema como se ha identificado anteriormente en la presente, preferiblemente eccema, más preferiblemente dermatitis atópica.

Definiciones

[0118] "Identidad de secuencia" o "identidad" en el contexto de una secuencia de aminoácidos o de ácido nucleico se define en la presente como una relación entre dos o más secuencias de aminoácidos (péptido, polipéptido o proteína) o dos o más secuencias de ácido nucleico (nucleótido, polinucleótido), determinada comparando las secuencias. En la técnica, "identidad" significa también el grado de relación de las secuencias entre secuencias de aminoácidos o nucleótidos, según el caso, determinado por la coincidencia entre las cadenas de tales secuencias. En la presente, identidad de secuencia con una secuencia particular significa preferiblemente identidad de secuencia a lo largo de toda la longitud de dicha secuencia de polipéptido o polinucleótido particular. La información de secuencia como se proporciona en la presente no debería interpretarse tan limitadamente como para requerir la inclusión de bases erróneamente identificadas. La persona experta es capaz de identificar tales bases erróneamente identificadas y sabe cómo corregir tales errores. La "similitud" entre dos secuencias de aminoácidos se determina comparando la secuencia de aminoácidos y sus sustitutos de aminoácidos conservados de un péptido o polipéptido con la secuencia de un segundo péptido o polipéptido. En una forma de realización preferida, la identidad o la similitud se calcula a lo largo de toda la SEQ ID NO como se identifica en la presente. La "identidad" y la "similitud" se pueden calcular fácilmente por métodos conocidos, incluidos pero no limitados a aquellos descritos en Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., y Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heine, G., Academic Press, 1987; y Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. y Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; y Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988).

[0119] Los métodos preferidos para determinar la identidad están diseñados para dar la coincidencia más grande entre las secuencias evaluadas. Los métodos para determinar la identidad y la similitud están codificados en programas informáticos públicamente disponibles. Los métodos de programas informáticos preferidos para determinar la identidad y la similitud entre dos secuencias incluyen, por ejemplo, el paquete del programa GCG (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12 (1): 387 (1984)), BestFit, BLASTP, BLASTN y FASTA (Altschul, S. F. et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)). El programa BLAST X está disponible públicamente de NCBI y otras fuentes (BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI NLM NIH Bethesda, MD 20894; Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)). El bien conocido algoritmo de Smith Waterman también se puede usar para determinar la identidad.

[0120] Los parámetros preferidos para la comparación de secuencias de polipéptidos incluyen los siguientes: Algoritmo: Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); matriz de comparación: BLOSSUM62 de Hentikoff y Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:10915-10919 (1992); penalización por espacio: 12; y penalización por longitud del espacio: 4. Un programa útil con estos parámetros está disponible públicamente como el programa "Ogap" del Genetics Computer Group, ubicado en Madison, WI. Los parámetros anteriormente mencionados son los parámetros por defecto para comparaciones de aminoácidos (junto con la no penalización de los espacios finales).

[0121] Los parámetros preferidos para la comparación de ácidos nucleicos incluyen los siguientes: Algoritmo: Needleman y Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); matriz de comparación: coincidencias = +10; discrepancias = 0; penalización por espacio: 50; penalización por longitud del espacio: 3. Disponible como el programa Gap del Genetics Computer Group, ubicado en Madison, Wisconsin. Arriba se dan los parámetros por defecto para las comparaciones de ácidos nucleicos.

[0122] Opcionalmente, al determinar el grado de similitud de los aminoácidos, la persona experta también puede tener en cuenta las sustituciones de aminoácidos denominadas "conservadoras", como estará claro para la persona experta. Las sustituciones de aminoácidos conservadoras se refieren a la intercambiabilidad de residuos que tienen cadenas laterales similares. Por ejemplo, un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales alifáticas es glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales hidroxilo-alifáticas es serina y treonina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen amida es asparagina y glutamina; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales aromáticas es fenilalanina, tirosina y triptófano; un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales básicas es lisina, arginina e histidina; y un grupo de aminoácidos que tienen cadenas laterales con azufre es cisteína y metionina. Los grupos preferidos de sustituciones de aminoácidos conservadoras son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina y asparagina-glutamina. Las variantes de sustitución de la secuencia de aminoácidos descritas en la presente son aquellas donde se ha eliminado al menos un residuo en las secuencias descritas y se ha insertado en su posición un residuo diferente. Preferiblemente, el cambio de aminoácido es conservador. Las sustituciones conservadoras preferidas para cada uno de los aminoácidos de origen natural son los siguientes: Ala a ser; Arg a lys; Asn a gln o his; Asp a glu; Cys a ser o ala; Gln a asn; Glu a asp; Gly a pro; His a asn o gln; Ile a leu o val; Leu a ile o val; Lys a arg; gln o glu; Met a leu o ile; Phe a met, leu o tyr; Ser a thr; Thr a ser; Trp a tyr; Tyr a trp o phe; y Val a ile o leu.

[0123] Un polinucleótido está representado por una secuencia de nucleótidos. Un polipéptido está representado por una secuencia de aminoácidos. Una construcción de ácido nucleico se define como un polinucleótido que se aísla de un gen de origen natural o que se ha modificado para que contenga segmentos de polinucleótidos que se combinan o se superponen de una manera que, de otro modo, no existiría en la naturaleza. Opcionalmente, un polinucleótido presente en una construcción de ácido nucleico está operativamente enlazado a una o más secuencias de control, que dirigen la producción o la expresión de dicho péptido o polipéptido en una célula o en un sujeto.

[0124] Como se utiliza en este caso, el término "secuencia heteróloga" o "ácido nucleico heterólogo" es una que no se encuentra de manera natural operativamente enlazada como secuencia adyacente de dicha primera secuencia de nucleótidos. Como se utiliza en este caso, el término "heterólogo" puede significar "recombinante". "Recombinante" se refiere a una entidad genética distinta de la que se encuentra generalmente en la naturaleza. Cuando se aplica a una secuencia de nucleótidos o molécula de ácido nucleico, esto significa que dicha secuencia de nucleótidos o molécula de ácido nucleico es el producto de varias combinaciones de pasos de clonación, restricción y/o ligamiento, y otros procedimientos que dan como resultado la producción de una construcción que es distinta de una secuencia o molécula encontrada en la naturaleza.

[0125] "Operativamente enlazado/a" se define en la presente como una configuración donde una secuencia de control se coloca apropiadamente en una posición con respecto a la secuencia de nucleótidos codificante del polipéptido descrita en la presente de manera que la secuencia de control dirige la producción/expresión del péptido o polipéptido descrito en la presente en una célula y/o en un sujeto.

[0126] "Operativamente enlazado/a" también se puede usar para definir una configuración donde una secuencia se coloca apropiadamente en una posición con respecto a otra secuencia codificante de un dominio funcional de manera que se codifica un polipéptido quimérico en una célula y/o en un sujeto.

Se entenderá que la expresión incluye cualquier paso implicado en la producción del péptido o el polipéptido incluyendo, pero de forma no limitativa, la transcripción, la modificación postranscripcional, la traducción, la modificación postraduccional y la secreción. Opcionalmente, un promotor representado por una secuencia de nucleótidos presente en una construcción de ácido nucleico está operativamente enlazado a otra secuencia de nucleótidos que codifica un péptido o polipéptido como se identifica en la presente.

[0127] El término "transformación" se refiere a un cambio genético permanente o transitorio inducido en una célula después de la incorporación de ADN nuevo (es decir, ADN exógeno a la célula). Cuando la célula es una célula bacteriana, como se pretende en la presente, el término normalmente se refiere a un vector extracromosómico de replicación autónoma que alberga una resistencia a antibiótico seleccionable.

[0128] Un vector de expresión puede ser cualquier vector que se pueda someter convenientemente a procedimientos de ADN recombinante y pueda provocar la expresión de una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido descrito en una célula y/o en un sujeto. Como se utiliza en este caso, el término "promotor" se refiere a un fragmento de ácido nucleico que funciona para controlar la transcripción de uno o más genes o ácidos nucleicos, situados aguas arriba con respecto a la dirección de la transcripción del sitio de iniciación de la transcripción del gen. Se refiere al sitio de unión identificado por la presencia de un sitio de unión para una ARN-polimerasa dependiente del ADN, sitios de iniciación de la transcripción y cualquier otra secuencia de ADN, incluyendo, pero de forma no limitativa, sitios de unión de factores de transcripción, sitios de unión a proteínas represoras y activadoras, y cualquier otra secuencia de nucleótidos conocida por una persona experta en la técnica por actuar directa o indirectamente para regular la cantidad de transcripción del promotor. En la presente, un promotor preferiblemente termina en el nucleótido -1 del sitio de inicio de la transcripción (SIT).

[0129] "Polipéptido" como se utiliza en este caso se refiere a cualquier péptido, oligopéptido, polipéptido, producto génico, producto de expresión o proteína. Un polipéptido está compuesto de aminoácidos consecutivos. El término "polipéptido" abarca moléculas de origen natural o sintéticas.

[0130] El término "secuencias de control" se define en la presente para incluir todos los componentes que son necesarios o ventajosos para la expresión de un polipéptido. Cada secuencia de control puede ser nativa o foránea a la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido. Tales secuencias de control incluyen, pero de forma no limitativa, un líder, secuencias de iniciación de la traducción óptimas (como se describe en Kozak, 1991, J. Biol. Chem. 266:19867-19870), una secuencia de poliadenilación, una secuencia propeptídica, una secuencia prepropeptídica, un promotor, una secuencia señal y un terminador de la transcripción. Como mínimo, las secuencias de control incluyen un promotor y señales de parada transcripcional y traduccional.

[0131] Las secuencias de control pueden proporcionarse con conectores con el fin de introducir sitios de restricción específicos que faciliten el ligamiento de las secuencias de control con la región codificante de la secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido.

[0132] La secuencia de control puede ser una secuencia promotora apropiada, una secuencia de ácido nucleico, que es reconocida por una célula huésped para la expresión de la secuencia de ácido nucleico. La secuencia promotora contiene secuencias de control transcripcional, que median la expresión del polipéptido. El promotor puede ser cualquier secuencia de ácido nucleico que muestre actividad transcripcional en la célula, incluyendo promotores mutantes, truncados e híbridos, y se puede obtener de genes que codifican polipéptidos extracelulares o intracelulares homólogos o heterólogos a la célula.

[0133] La secuencia de control también puede ser una secuencia terminadora de la transcripción adecuada, una secuencia reconocida por una célula huésped para terminar la transcripción. La secuencia terminadora está operativamente enlazada al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido. Cualquier terminador, que sea funcional en la célula, se puede usar en este caso.

[0134] La secuencia de control también puede ser una secuencia líder adecuada, una región no traducida de un ARNm que es importante para la traducción por la célula huésped. La secuencia líder está operativamente enlazada al extremo 5' de la secuencia de ácido nucleico que codifica el polipéptido. Cualquier secuencia líder, que sea funcional en la célula, se puede usar en este caso.

[0135] La secuencia de control también puede ser una secuencia de poliadenilación, una secuencia que está operativamente enlazada al extremo 3' de la secuencia de ácido nucleico y que, cuando se transcribe, es reconocida por la célula huésped como una señal para añadir residuos de poliadenosina al ARNm transcrito. Cualquier secuencia de poliadenilación, que sea funcional en la célula, se puede usar en este caso.

[0136] En este documento y en sus reivindicaciones, el verbo "comprender" y sus conjugaciones se usan en su sentido no limitativo para significar que los artículos que van después de la palabra están incluidos, pero los artículos no específicamente mencionados no están excluidos. Además el verbo "consistir" se puede sustituir por "consistir esencialmente en", lo que quiere decir que un producto o una composición o una molécula de ácido nucleico o un péptido o polipéptido de una construcción de ácido nucleico o vector o célula tal y como se define en la presente puede comprender componente(s) adicional(es) a aquellos específicamente identificados; donde dicho(s) componente(s) adicional(es) no altera(n) la característica única. Además, la referencia a un elemento por el artículo indefinido "un" o "una" no excluye la posibilidad de que más de uno de los elementos esté presente, a menos que el contexto requiera claramente que haya uno y solo uno de los elementos. El artículo indefinido "un" o "una" significa así normalmente "al menos uno/a".

[0137] Los ejemplos siguientes se ofrecen con fines ilustrativos solo y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Uso de corticosteroides y un compuesto dirigido específicamente contra *S. aureus* (Staphitekt™)

[0138] En varias formas de dermatitis, se utilizan ciclos de terapia tópica de corticosteroides para suprimir los síntomas de la inflamación local. Sin embargo, los corticosteroides no tratan la causa subyacente de la inflamación, y se sabe que los síntomas vuelven con el tiempo. Se hipotetizó que un segundo compuesto sería eficaz en combinación con un tratamiento con corticosteroides. Se usó un segundo compuesto específicamente dirigido contra *S. aureus*. El compuesto Staphitekt™ (Gladskin™) se obtuvo de Microcos Human Health B.V., Países Bajos. Ya que Staphitekt™ erradica el *S. aureus* como un factor etiológico de la inflamación local, se especuló que durante el tratamiento con Staphitekt™ se necesitarían menos corticosteroides para aliviar los síntomas.

[0139] Para estudiar el uso de corticosteroides durante el tratamiento de Staphitekt™, se supervisó el uso de corticosteroides y el alivio de los síntomas en ocho pacientes, de los cuales el tratamiento de varios tipos de dermatitis con Staphitekt™ fue guiado y observado por un médico (tabla 1). En los seis casos donde se encontró *S. aureus*, los síntomas disminuyeron durante el tratamiento con Staphitekt™, y los pacientes informaron de una menor necesidad de corticosteroides anamnésticamente. En un paciente con eccema constitucional grave, la carga de la presencia de *S. aureus* era alta y los síntomas disminuyeron solo moderadamente con Staphitekt™, por lo que necesitó el uso sin cambios de corticosteroides y, finalmente, incluso la inmunosupresión con Neoral. En un caso donde no se encontró *S. aureus*, Staphitekt™ no tuvo ningún efecto en los síntomas y el uso de corticosteroides permaneció sin cambios.

[0140] El uso de corticosteroides no se abandonó completamente en los pacientes tratados con éxito, especialmente con la recurrencia de síntomas después de cesar el uso de Staphitekt™. Esto sugiere que un alivio rápido de los síntomas en la fase de inflamación local se consigue mejor mediante la combinación de la terapia sintomática con corticosteroides con la erradicación de la presencia etiológica de *S. aureus* por Staphitekt™.

[0141] La necesidad reducida de corticosteroides observada en los comentarios de los consumidores, cuestionarios y el presente estudio de Staphefekt™ guiado por médicos indica claramente que una dosis inferior o un ciclo más corto de corticosteroides sería eficaz en una terapia combinada con un segundo compuesto, en este caso Staphefekt™.

5

Tabla 1. Casos de Staphefekt™ guiados por médicos.

género (edad)	indicación de tratamiento	sitio	Presencia de <i>S. aureus</i>	alivio de los síntomas	uso de corticosteroides durante el tratamiento
hombre (22)	eccema	cueello/ cara	+++	moderado	uso sin cambios de corticosteroides, Neoral debido a recidiva
hombre (32)	eccema	cara	-	sí	menor necesidad
mujer (16)	eccema	brazo, rodilla	+	sí	no necesario
mujer (19)	dermatitis perioral	perioral	+	sí	menor necesidad hasta recidiva
mujer (16)	eccema	brazo	-	no	sin cambios
hombre (28)	dermatitis de contacto	manos	+++	sí	menor necesidad
hombre (57)	dermatitis de contacto	manos	+	sí	no necesario
mujer (30)	eccema	brazo	+	sí	menor necesidad

Tabla 2: Tabla resumen de SEQ ID NO

SEQ ID NO	Nombre de la construcción	organismo
1	Endolisina Ply2638 CDS	Bacteriófago 2638A
2	Endolisina Ply2638 PRT	Bacteriófago 2638A
3	CWT-LST CDS	<i>S. simulans</i>
4	CWT-LST PRT	<i>S. simulans</i>
5	CBD2638 CDS	Bacteriófago 2638A
6	CBD2638 PRT	Bacteriófago 2638A
7	CWT-NM3 CDS	Fago phiNM3 de <i>S. aureus</i>
8	CWT-NM3 PRT	Fago phiNM3 de <i>S. aureus</i>
9	CHAPK CDS	Fago K de <i>S.</i>
10	CHAPK PRT	Fago K de <i>S.</i>
11	CHAP-ΦTwort CDS	Fago Twort de <i>S.</i>
12	CHAP-ΦTwort PRT	Fago Twort de <i>S.</i>
13	M23-2638 CDS	Bacteriófago 2638A
14	M23-2638 PRT	Bacteriófago 2638A
15	M23-LST CDS	<i>S. simulans</i>
16	M23-LST PRT	<i>S. simulans</i>
17	Ami2638 CDS	Bacteriófago 2638A
18	Ami2638 PRT	Bacteriófago 2638A
19	CHAPK_CHAPK_CWT-LST CDS	construcción artificial
20	CHAPK_CHAPK_CWT-LST PRT	construcción artificial
21	M23-LST_M23-LST_CWT-LST CDS	construcción artificial
22	M23-LST_M23-LST_CWT-LST PRT	construcción artificial
23	Ami2638_ami2638_CWT-LST CDS	construcción artificial
24	Ami2638_ami2638_CWT-LST PRT	construcción artificial

25	HXaAmi2638_CBD2638 CDS	construcción artificial
26	HXaAmi2638_CBD2638 PRT	construcción artificial
27	HXaAmi2638_CWT-LST CDS	construcción artificial
28	HXaAmi2638_CWT-LST PRT	construcción artificial
29	HXaAmi2638_CWT-NM3 CDS	construcción artificial
30	HXaAmi2638_CWT-NM3 PRT	construcción artificial
31	HXaCHAPK_CBD2638 CDS	construcción artificial
32	HXaCHAPK_CBD2638 PRT	construcción artificial
33	HXaCHAPK_CWT-LST CDS	construcción artificial
34	HXaCHAPK_CWT-LST PRT	construcción artificial
35	HXaCHAPK_CWT-NM3 CDS	construcción artificial
36	HXaCHAPK_CWT-NM3 PRT	construcción artificial
37	HXaCHAPT _w _CBD2638 CDS	construcción artificial
38	HXaCHAPT _w _CBD2638 PRT	construcción artificial
39	HXaCHAPT _w _CWT-LST CDS	construcción artificial
40	HXaCHAPT _w _CWT-LST PRT	construcción artificial
41	HXaCHAPT _w _CWT-NM3 CDS	construcción artificial
42	HXaCHAPT _w _CWT-NM3 PRT	construcción artificial
43	HXaM23-LST_CBD2638 CDS	construcción artificial
44	HXaM23-LST_CBD2638 PRT	construcción artificial
45	HXaM23-LST_CWT-LST CDS	construcción artificial
46	HXaM23-LST_CWT-LST PRT	construcción artificial
47	HXaM23-LST_CWT-NM3 CDS	construcción artificial
48	HXaM23-LST_CWT-NM3 PRT	construcción artificial
49	HXaAmi2638_Ami2638_CBD2638 CDS	construcción artificial
50	HXaAmi2638_Ami2638_CBD2638 PRT	construcción artificial
51	HXaAmi2638_Ami2638_CWT-LST CDS	construcción artificial
52	HXaAmi2638_Ami2638_CWT-LST PRT	construcción artificial
53	HXaAmi2638_Ami2638_CWT-NM3 CDS	construcción artificial
54	HXaAmi2638_Ami2638_CWT-NM3 PRT	construcción artificial
55	HXaCHAPK_CHAPK_CBD2638 CDS	construcción artificial
56	HXaCHAPK_CHAPK_CBD2638 PRT	construcción artificial
57	HXaCHAPK_CHAPK_CWT-LST CDS	construcción artificial
58	HXaCHAPK_CHAPK_CWT-LST PRT	construcción artificial
59	HXaCHAPK_CHAPK_CWT-NM3 CDS	construcción artificial
60	HXaCHAPK_CHAPK_CWT-NM3 PRT	construcción artificial
61	HXaCHAPT _w _CHAPT _w _CBD2638 CDS	construcción artificial
62	HXaCHAPT _w _CHAPT _w _CBD2638 PRT	construcción artificial
63	HXaCHAPT _w _CHAPT _w _CWT-LST CDS	construcción artificial
64	HXaCHAPT _w _CHAPT _w _CWT-LST PRT	construcción artificial
65	HXaCHAPT _w _CHAPT _w _CWT-NM3 CDS	construcción artificial
66	HXaCHAPT _w _CHAPT _w _CWT-NM3 PRT	construcción artificial
67	HXaM23-LST_M23-LST_CBD2638 CDS	construcción artificial
68	HXaM23-LST_M23-LST_CBD2638 PRT	construcción artificial
69	HXaM23-LST_M23-LST_CWT-LST CDS	construcción artificial
70	HXaM23-LST_M23-LST_CWT-LST PRT	construcción artificial
71	HXaM23-LST_M23-LST_CWT-NM3 CDS	construcción artificial

72	HXaM23-LST_M23-LST_CWT-NM3 PRT	construcción artificial
73	Etiqueta His con conector CDS	construcción artificial
74	Etiqueta His con conector PRT	construcción artificial
75	LST CDS	<i>S. simulans</i>
76	LST PRT	<i>S. simulans</i>
77	HXaCHAP1 1_M23-2638_Ami2638_CBD2638 CDS	construcción artificial
78	HXaCHAP1 1_M23-2638_Ami2638_CBD2638 PRT	construcción artificial
79	HXaAmil 1_M23-2638_Ami2638_CBD2638 CDS	construcción artificial
80	HXaAmi1 1_M23-2638_Ami2638_CBD2638 PRT	construcción artificial
81	HXaCHAPT _w _Ami2638_M23-LST_CBD2638 CDS	construcción artificial
82	HXaCHAPT _w _Ami2638_M23-LST_CBD2638 PRT	construcción artificial
83	HXaM23-LST_Ami2638_CBD2638 CDS	construcción artificial
84	HXaM23-LST_Ami2638_CBD2638 PRT	construcción artificial
85	HXaM23-2638_Ami2638_CBD2638_CBD2638 CDS	construcción artificial
86	HXaM23-2638_Ami2638_CBD2638_CBD2638 PRT	construcción artificial
87	HXaM23-2638_CBD2638 CDS	construcción artificial
88	HXaM23-2638_CBD2638 PRT	construcción artificial
89	HXaPly2638-Ply2638 CDS	construcción artificial
90	HXaPly2638-Ply2638 PRT	construcción artificial
91	HXaCHAPT _w _Ami2638_M23-LST_CWT-LST CDS	construcción artificial
92	HXaCHAPT _w _Ami2638_M23-LST_CWT-LST PRT	construcción artificial
93	HXaLST_LST CDS	construcción artificial
94	HXaLST_LST PRT	construcción artificial
95	HXaGFP_CBD2638 CDS	construcción artificial
96	HXaGFP_CBD2638 PRT	construcción artificial
97	CHAP Φ 11 CDS	Fago phi 11 de <i>S. aureus</i>
98	CHAP Φ 11 PRT	Fago phi 11 de <i>S. aureus</i>
99	Ami Φ 11 CDS	Fago phi 11 de <i>S. aureus</i>
100	Ami Φ 11 PRT	Fago phi 11 de <i>S. aureus</i>

LISTADO DE SECUENCIAS

[0142]

<110> Microcos Human Health B.V.
 5 <120> Tratamiento combinado para la dermatitis atópica
 <130> P6045048PCT
 <160> 100
 10 <170> Versión de PatentIn 3.3
 <210> 1
 <211> 1461
 15 <212> ADN
 <213> Bacteriófago 2638A de *Staphylococcus*
 <400> 1
 20 atgctaactg ctattgacta tcttacgaaa aaaggttgga aaatatcatc tgaccctcgc 60
 acttacgatg gttaccctaa aaactacggc tacagaaatt accatgaaaa cggcattaat 120

ES 2 853 327 T3

tatgatgagt tttgtggtgg ttatcataga gcttttgatg tttacagtaa cgaaactaac 180
gacgtgcctg ctgttactag cggaacagtt attgaagcaa acgattacgg taattttggt 240
5 ggtacattcg ttattagaga cgctaacgat aacgattgga tatatgggca tctacaacgt 300
ggctcaatgc gatttgttgt aggcgacaaa gtcaatcaag gtgacattat tggtttacia 360
10 ggtaatatga actattacga caatcctatg agtgtacatt tacatttaca attacgcctt 420
aaagacgcaa agaaagatga aaaatcacaa gtatgtagtg gtttggctat ggaaaaatat 480
gacattacaa atttaaatgc taaacaagat aaatcaaaga atgggagcgt gaaagagttg 540
15 aaacatatct attcaaacca tattaaaggt aacaagatta cagcaccaaa acctagtatt 600
caaggtgtgg tcatccacaa tgattatggt agtatgacac ctagtcaata cttaccatgg 660
20 ttatatgcac gtgagaataa cggtacacac gttaacgggtt gggctagtgt ttatgcaaatt 720
agaaacgaag tgcttttggt tcatccgaca gactacgtag agtggcattg tggtaatcaa 780
tgggcaaatg ctaacttaat cggatttgaa gtgtgtgagt cgtatcctgg tagaatctcg 840
25 gacaaattat tcttagaaaa tgaagaagcg acattgaaag tagctgcgga tgtgatgaag 900
tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact gtacgtctgc ataacgaatt cttcggaact 960
30 tcttgtccac atcgttcgtg ggacttgcatt gttggcaaag gtgagcctta cacaactact 1020
aatattaata aaatgaaaga ctacttcatt aaacgcattc aacattatta tgacgggtga 1080
aagctagaag taagcaaagc agcaactatc aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa 1140
35 aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca acagattgga aacagaataa agatggcatt 1200
tggtataaag ctgaacatgc ttcgttcaca gtgacagcac cagagggaat tatcacaaga 1260
taciaaaggtc cttggactgg tcacccacaa gctggtgtat taaaaaagg tcaaacgatt 1320
40 aaatatgatg aggttcaaaa atttgacggt catgtttggg tatcgtggga aacgtttgag 1380
ggcgaaactg tatacatgcc ggtacgcaca tgggacgcta aaactggtaa agttggtaag 1440
45 ttgtggggcg aaattaaata a 1461

<210> 2
50 <211> 486
<212> PRT
<213> Bacteriófago 2638A de Staphylococcus

<400> 2

55 Met Leu Thr Ala Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser
1 5 10 15

60 Ser Asp Pro Arg Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg
20 25 30

Asn Tyr His Glu Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr
35 40 45

65 His Arg Ala Phe Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala

ES 2 853 327 T3

		50				55				60						
5	Val 65	Thr	Ser	Gly	Thr	Val 70	Ile	Glu	Ala	Asn	Asp 75	Tyr	Gly	Asn	Phe	Gly 80
10	Gly	Thr	Phe	Val	Ile 85	Arg	Asp	Ala	Asn	Asp 90	Asn	Asp	Trp	Ile	Tyr 95	Gly
15	His	Leu	Gln	Arg	Gly	Ser	Met	Arg	Phe 105	Val	Val	Gly	Asp	Lys 110	Val	Asn
20	Gln	Gly	Asp	Ile	Ile	Gly	Leu	Gln	Gly	Asn	Ser	Asn	Tyr	Tyr	Asp	Asn
25	Pro	Met	Ser	Val	His	Leu	His	Leu	Gln	Leu	Arg	Pro 140	Lys	Asp	Ala	Lys
30	Lys	Asp	Glu	Lys	Ser	Gln	Val	Cys	Ser	Gly	Leu 155	Ala	Met	Glu	Lys	Tyr 160
35	Asp	Ile	Thr	Asn	Leu	Asn	Ala	Lys	Gln	Asp 170	Lys	Ser	Lys	Asn	Gly	Ser
40	Val	Lys	Glu	Leu	Lys	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	His	Ile	Lys	Gly 190	Asn	Lys
45	Ile	Thr	Ala	Pro	Lys	Pro	Ser	Ile	Gln	Gly	Val	Val	Ile	His	Asn	Asp
50	Tyr	Gly	Ser	Met	Thr	Pro	Ser	Gln	Tyr	Leu	Pro	Trp 220	Leu	Tyr	Ala	Arg
55	Glu	Asn	Asn	Gly	Thr	His	Val	Asn	Gly	Trp	Ala 235	Ser	Val	Tyr	Ala	Asn
60	Arg	Asn	Glu	Val	Leu	Trp	Tyr	His	Pro	Thr 250	Asp	Tyr	Val	Glu	Trp	His
65	Cys	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Asn	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly	Phe	Glu 270	Val	Cys
70	Glu	Ser	Tyr	Pro	Gly	Arg	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu
75	Glu	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Ala	Asp	Val	Met	Lys 300	Ser	Tyr	Gly	Leu
80	Pro	Val	Asn	Arg	Asn	Thr	Val	Arg	Leu	His	Asn 315	Glu	Phe	Phe	Gly	Thr

ES 2 853 327 T3

	Ser Cys Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro	
	325 330 335	
5	Tyr Thr Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg	
	340 345 350	
10	Ile Lys His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala	
	355 360 365	
15	Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala	
	370 375 380	
20	Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile	
	385 390 395 400	
25	Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly	
	405 410 415	
30	Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly	
	420 425 430	
35	Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe	
	435 440 445	
40	Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val	
	450 455 460	
45	Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys	
	465 470 475 480	
50	Leu Trp Gly Glu Ile Lys	
	485	
55	<210> 3	
	<211> 279	
	<212> ADN	
	<213> Staphylococcus simulans	
60	<400> 3	
	tggaatacaaa acaaatatgg cacactatat aaatcagagt cagctagctt cacaccta	60
	acagatataa taacaagaac gactgggtcca tttagaagca tgccgcagtc aggagtctta	120
65	aaagcagggtc aaacaattca ttatgatgaa gtgatgaaac aagacgggtca tgtttgggta	180
	ggttatacag gtaacagtgg ccaacgtatt tacttgacctg taagaacatg gaataaatct	240
	actaatactt taggtgttct ttggggaact ataaagtga	279
70	<210> 4	
	<211> 92	
	<212> PRT	
	<213> Staphylococcus simulans	
75	<400> 4	

ES 2 853 327 T3

Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 5
 Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg
 20 25 30
 10
 Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr
 35 40 45
 15
 Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly
 50 55 60
 20
 Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser
 65 70 75 80
 25
 Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys
 85 90
 30
 <210> 5
 <211> 285
 <212> ADN
 <213> Bacteriófago 2638A de Staphylococcus
 35
 <400> 5
 tggaaacaga ataaagatgg catttggtat aaagctgaac atgcttcggt cacagtgaca 60
 gcaccagagg gaattatcac aagatacaaa ggtccttgga ctggtcaccc acaagctggt 120
 gtattacaaa aaggtcaaac gattaaatat gatgagggttc aaaaatttga cggtcatggt 180
 tgggtatcgt gggaaacggt tgagggcgaa actgtataca tgccggtacg cacatgggac 240
 40
 gctaaaactg gtaaagttgg taagttgtgg ggcgaaatta aataa 285
 45
 <210> 6
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Bacteriófago 2638A de Staphylococcus
 <400> 6
 50
 Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser
 1 5 10 15
 55
 Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro
 20 25 30
 60
 Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile
 35 40 45
 65
 Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp
 50 55 60
 70
 Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp
 65 70 75 80

ES 2 853 327 T3

Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys
85 90

5

<210> 7
<211> 282
<212> ADN
10 <213> Bacteriófago phiNM3 de Staphylococcus

<400> 7
ggtaaactctg caagtaaaat aacagttgga agtaaagcgc cttataacct taaatgggtca 60

15 aaaggtgctt attttaatgc gaaaatcgac ggcttaggtg ctacttcagc cactagatac 120

ggtgataatc gtactaacta tagattcgat gttggacagg ctgtatacgc gcctggaaca 180

20 ttaatatatg tgtttgaaat tatagatggt tgggtgtcgca tttattggaa caatcataat 240

gagtggatat ggcattgagag attgattgtg aaagaagtgt tt 282

<210> 8
25 <211> 94
<212> PRT
<213> Bacteriófago phiNM3 de Staphylococcus

<400> 8

30 Gly Lys Ser Ala Ser Lys Ile Thr Val Gly Ser Lys Ala Pro Tyr Asn
1 5 10 15

35 Leu Lys Trp Ser Lys Gly Ala Tyr Phe Asn Ala Lys Ile Asp Gly Leu
20 25 30

Gly Ala Thr Ser Ala Thr Arg Tyr Gly Asp Asn Arg Thr Asn Tyr Arg
40 35 40 45

Phe Asp Val Gly Gln Ala Val Tyr Ala Pro Gly Thr Leu Ile Tyr Val
45 50 55 60

Phe Glu Ile Ile Asp Gly Trp Cys Arg Ile Tyr Trp Asn Asn His Asn
65 70 75 80

50 Glu Trp Ile Trp His Glu Arg Leu Ile Val Lys Glu Val Phe
85 90

55 <210> 9
<211> 585
<212> ADN
<213> Bacteriófago K de Staphylococcus

60 <400> 9
atggctaaga ctcaagcaga aataaataaa cgtttagatg cttatgcaaa aggaacagta 60

gatagccctt acagagttaa aaaagctaca agttatgacc catcatttgg tgtaatggaa 120

65 gcaggagcca ttgatgcaga tggttactat cacgctcagt gtcaagacct tattacagac 180

tatgttttat ggtaacaga taataaagtt agaacttggg gtaatgctaa agaccaaatt 240

ES 2 853 327 T3

```

aaacagagtt atggtactgg atttaaaata catgaaaata aaccttctac tgtacctaaa      300
aaaggttgga ttgcggtatt tacatccggt agttatgaac agtgggggtca cataggtatt      360
5  gtatatgatg gaggtaatac ttctacatctt actatttttag agcaaaactg gaatgggtat      420
gctaataaaaa aacctacaaa acgtgtagat aattattacg gattaactca cttcattgaa      480
10 atacctgtaa aagcaggaac tactgttaaa aaagaaacag ctaagaaaag cgcaagtaaa      540
acgcctgcac ctaaaaagaa agcaacacta aaagtttcta agaatt                        585

15 <210> 10
    <211> 195
    <212> PRT
    <213> Bacteriófago K de Staphylococcus

20 <400> 10

Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg Leu Asp Ala Tyr Ala
1          5          10          15

25 Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys Lys Ala Thr Ser Tyr
          20          25          30

30 Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala Ile Asp Ala Asp Gly
          35          40          45

35 Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr Asp Tyr Val Leu Trp
          50          55          60

40 Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn Ala Lys Asp Gln Ile
65          70          75          80

Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His Glu Asn Lys Pro Ser
          85          90          95

45 Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe Thr Ser Gly Ser Tyr
          100          105          110

50 Glu Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Ser
          115          120          125

55 Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly Tyr Ala Asn Lys Lys
          130          135          140

60 Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu Thr His Phe Ile Glu
145          150          155          160

Ile Pro Val Lys Ala Gly Thr Thr Val Lys Lys Glu Thr Ala Lys Lys
          165          170          175

65 Ser Ala Ser Lys Thr Pro Ala Pro Lys Lys Lys Ala Thr Leu Lys Val
          180          185          190

```

ES 2 853 327 T3

Ser Lys Asn
195

5

<210> 11
<211> 420
<212> ADN
10 <213> Bacteriófago Twort de Staphylococcus

<400> 11
atgaaaaccc tgaacaagc agagtcctac attaagagta aagtaaatac aggaactgat 60
15 tttgatgggtt tatatgggta tcagtgtatg gacttagcag tagattatat ttaccatgta 120
acagatggta aaataagaat gtggggtaat gctaaggatg cgataaataa ctcttttgggt 180
20 ggtactgcta cggtatataa aaactaccct gcttttagac ctaagtacgg tgatgtagtc 240
gtatggacta ctggtaattt tgcaacttat ggtcatatcg caatagttac taaccctgac 300
ccttatggag accttcaata tgttacagtt cttgaacaaa actggaacgg taacgggatt 360
25 tataaaaccg agttagctac aatcagaaca cacgattaca caggaattac acattttatt 420

<210> 12
<211> 140
30 <212> PRT
<213> Bacteriófago Twort de Staphylococcus

<400> 12

35 Met Lys Thr Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn
1 5 10 15

40 Thr Gly Thr Asp Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu
20 25 30

45 Ala Val Asp Tyr Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp
35 40 45

Gly Asn Ala Lys Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr
50 55 60

50 Val Tyr Lys Asn Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val
65 70 75 80

55 Val Trp Thr Thr Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val
85 90 95

60 Thr Asn Pro Asp Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu
100 105 110

Gln Asn Trp Asn Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile
115 120 125

65 Arg Thr His Asp Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile

ES 2 853 327 T3

	130	135	140	
5	<210> 13 <211> 438 <212> ADN <213> Bacteriófago 2638A de Staphylococcus			
10	<400> 13 atgctaactg ctattgacta tcttacgaaa aaaggttgga aaatatcatc tgaccctcgc 60 acttacgatg gttaccctaa aaactacggc tacagaaatt accatgaaaa cggcattaat 120 tatgatgagt tttgtggtgg ttatcataga gcttttgatg tttacagtaa cgaaactaac 180 gacgtgcctg ctgttactag cggaacagtt attgaagcaa acgattacgg taattttggt 240 ggtacattcg ttattagaga cgctaacgat aacgattgga tatatgggca tctacaacgt 300 ggctcaatgc gatttggtgt aggcgacaaa gtcaatcaag gtgacattat tggttttacaa 360 ggtaatatga actattacga caatcctatg agtgtacatt tacatttaca attacgcctt 420 aaagacgcaa agaaagat 438			
30	<210> 14 <211> 146 <212> PRT <213> Bacteriófago 2638A de Staphylococcus <400> 14 Met Leu Thr Ala Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser 1 5 10 15 Ser Asp Pro Arg Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg 20 25 30 Asn Tyr His Glu Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr 35 40 45 His Arg Ala Phe Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala 50 55 60 Val Thr Ser Gly Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly 65 70 75 80 Gly Thr Phe Val Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp Trp Ile Tyr Gly 85 90 95 His Leu Gln Arg Gly Ser Met Arg Phe Val Val Gly Asp Lys Val Asn 100 105 110 Gln Gly Asp Ile Ile Gly Leu Gln Gly Asn Ser Asn Tyr Tyr Asp Asn 115 120 125 Pro Met Ser Val His Leu His Leu Gln Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys 130 135 140			

ES 2 853 327 T3

Lys Asp
145

5

<210> 15
<211> 420
<212> ADN
10 <213> Staphylococcus simulans

<400> 15
gctgcaacac atgaacattc agcacaatgg ttgaataatt acaaaaaagg atatgggttac 60

15 ggtccttatc cattaggtat aaatggcggg atgcactacg gagttgattt ttttatgaat 120

attggaacac cagtaaaagc tatttcaagc ggaaaaatag ttgaagctgg ttggagtaat 180

20 tacggaggag gtaatcaaat aggtcttatt gaaaatgatg gagtgcatag acaatgggtat 240

atgcatctaa gtaaatataa tgttaaagta ggagattatg tcaaagctgg tcaaataatc 300

ggttggtctg gaagcactgg ttattctaca gcaccacatt tacacttcca aagaatggtt 360

25 aattcatttt caaattcaac tgcccaagat ccaatgcctt tcttaaagag cgcaggatat 420

<210> 16
<211> 140
30 <212> PRT
<213> Staphylococcus simulans

<400> 16

35 Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys
1 5 10 15

40 Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His
20 25 30

Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile
35 40 45

45 Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly
50 55 60

50 Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr
65 70 75 80

55 Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala
85 90 95

60 Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro
100 105 110

His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala
115 120 125

65 Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr

ES 2 853 327 T3

	130	135	140	
5	<210> 17 <211> 510 <212> ADN <213> Bacteriófago 2638A de Staphylococcus			
10	<400> 17 ggtaacaaga ttacagcacc aaaacctagt attcaaggtg tggatcatcca caatgattat 60 ggtagtatga cacctagtca atacttacca tggttatatg cacgtgagaa taacgggtaca 120 cacgttaacg gttgggctag tgtttatgca aatagaaacg aagtgccttg gtatcatccg 180 acagactacg tagagtggca ttgtggtaat caatgggcaa atgctaactt aatcggattt 240 gaagtgtgtg agtcgtatcc tggtagaatc tcggacaaat tattcttaga aaatgaagaa 300 gcgacattga aagtagctgc ggatgtgatg aagtcgtacg gattaccagt taatcgcaac 360 actgtacgtc tgcataacga attcttcgga acttcttgtc cacatcggtc gtgggacttg 420 catgttggca aaggtgagcc ttacacaact actaatatta ataaaatgaa agactacttc 480 atcaaacgca tcaaacatta ttatgacggt 510			
30	<210> 18 <211> 169 <212> PRT <213> Bacteriófago 2638A de Staphylococcus			
35	<400> 18 Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His 1 5 10 15			
40	Asn Asp Tyr Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr 20 25 30			
45	Ala Arg Glu Asn Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr 35 40 45			
50	Ala Asn Arg Asn Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu 50 55 60			
55	Trp His Cys Gly Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu 65 70 75 80			
60	Val Cys Glu Ser Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu 85 90 95			
65	Asn Glu Glu Ala Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr 100 105 110			
65	Gly Leu Pro Val Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe 115 120 125			

ES 2 853 327 T3

	Gly Thr Ser Cys Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly	
	130 135 140	
5	Glu Pro Tyr Thr Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile	
	145 150 155 160	
10	Lys Arg Ile Lys His Tyr Tyr Asp Gly	
	165	
15	<210> 19 <211> 1407 <212> ADN <213> artificial	
20	<220> <223> construcción artificial	
25	<400> 19 atggctaaga ctcaagcaga aataaataaa cgtttagatg cttatgcaaa aggaacagta	60
	gatagccctt acagaggttaa aaaagctaca agttatgacc catcatttgg tgtaaatggaa	120
	gcaggagcca ttgatgcaga tggttactat cacgctcagt gtcaagacct tattacagac	180
	tatgttttat ggttaacaga taataaagtt agaacttggg gtaatgctaa agaccaaatt	240
30	aaacagagtt atggttactgg atttaaaata catgaaaata aaccttctac tgtacctaaa	300
	aaaggttggg ttgcggtatt tacatccggg agttatgaac agtgggggtca cataggtatt	360
35	gtatatgatg gaggtaatac ttctacattt actattttag agcaaaaactg gaatggttat	420
	gctaataaaa aacctacaaa acgtgtagat aattattacg gattaactca cttcattgaa	480
	atacctgtaa aagcaggaac tactgttaaa aaagaaacag ctaagaaaag cgcaagtaaa	540
40	acgcctgcac ctaaaaagaa agcaacacta aaagtttcta agaatgagct catggctaag	600
	actcaagcag aaataaataa acgttttagat gcttatgcaa aaggaacagt agatagccct	660
45	tacagagtta aaaaagctac aagttatgac ccatcatttg gtgtaaatgga agcaggagcc	720
	attgatgcag atggttacta tcacgctcag tgtcaagacc ttattacaga ctatgtttta	780
	tgggttaacag ataataaagt tagaacttgg ggtaatgcta aagaccaaatt taaacagagt	840
50	tatggtactg gattttaaatt acatgaaaat aaaccttcta ctgtacctaa aaaagggttg	900
	attgcggtat ttacatccgg tagttatgaa cagtgggggtc acataggtat tgtatatgat	960
55	ggaggtaata cttctacatt tactatttta gagcaaaaact ggaatgggtta tgctaataaa	1020
	aaacctacaa aacgtgtaga taattattac ggattaactc acttcattga aatacctgta	1080
	aaagcaggaa aagcaggtgg tacagtaact ccaacgccga atacaggttg gaaaacaaac	1140
60	aaatatggca cactatataa atcagagtca gctagcttca cacctaatac agatataata	1200
	acaagaacga ctggtccatt tagaagcatg ccgcagtcag gagtcttaaa agcagggtcaa	1260
65	acaattcatt atgatgaagt gatgaaacaa gacgggtcatg tttgggtagg ttatacaggt	1320
	aacagtggcc aacgtattta cttgcctgta agaacatgga ataaatctac taatacttta	1380

ES 2 853 327 T3

gggtgttctttt ggggaactat aaagtaa

1407

5 <210> 20
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> artificial

10 <220>
 <223> construcción artificial
 <400> 20

15 Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg Leu Asp Ala Tyr Ala
 1 5 10 15

20 Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys Lys Ala Thr Ser Tyr
 20 25 30

25 Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala Ile Asp Ala Asp Gly
 35 40 45

30 Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr Asp Tyr Val Leu Trp
 50 55 60

35 Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn Ala Lys Asp Gln Ile
 65 70 75 80

40 Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His Glu Asn Lys Pro Ser
 85 90 95

45 Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe Thr Ser Gly Ser Tyr
 100 105 110

50 Glu Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Ser
 115 120 125

55 Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly Tyr Ala Asn Lys Lys
 130 135 140

60 Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu Thr His Phe Ile Glu
 145 150 155 160

65 Ile Pro Val Lys Ala Gly Thr Thr Val Lys Lys Glu Thr Ala Lys Lys
 165 170 175

Ser Ala Ser Lys Thr Pro Ala Pro Lys Lys Lys Ala Thr Leu Lys Val
 180 185 190

Ser Lys Asn Glu Leu Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg
 195 200 205

Leu Asp Ala Tyr Ala Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys
 210 215 220

ES 2 853 327 T3

5 Lys Ala Thr Ser Tyr Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Ile Asp Ala Asp Gly Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr
 245 250 255
 10 Asp Tyr Val Leu Trp Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn
 260 265 270
 15 Ala Lys Asp Gln Ile Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His
 275 280 285
 20 Glu Asn Lys Pro Ser Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe
 290 295 300
 25 Thr Ser Gly Ser Tyr Glu Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp
 305 310 315 320
 Gly Gly Asn Thr Ser Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly
 325 330 335
 30 Tyr Ala Asn Lys Lys Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu
 340 345 350
 35 Thr His Phe Ile Glu Ile Pro Val Lys Ala Gly Lys Ala Gly Gly Thr
 355 360 365
 40 Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr
 370 375 380
 45 Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile
 385 390 395 400
 Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu
 405 410 415
 50 Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly
 420 425 430
 55 His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu
 435 440 445
 60 Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp
 450 455 460
 65 Gly Thr Ile Lys
 465
 <210> 21

ES 2 853 327 T3

<211> 1209
 <212> ADN
 <213> artificial

5 <220>
 <223> construcción artificial

<400> 21
 gctgcaacac atgaacattc agcacaatgg ttgaataatt acaaaaaagg atatgggttac 60
 10 ggtccttatac cattaggtat aaatggcggg atgcactacg gagttgattt ttttatgaat 120
 attggaacac cagtaaaagc tatttcaagc ggaaaaatag ttgaagctgg ttggagtaat 180
 15 tacggaggag gtaatcaaat aggtcttatt gaaaatgatg gagtgcatag acaatgggtat 240
 atgcatctaa gtaaatataa tgttaaagta ggagattatg tcaaagctgg tcaaataatc 300
 20 ggttgggtctg gaagcactgg ttattctaca gcaccacatt tacacttcca aagaatgggtt 360
 aattcattttt caaattcaac tgcccaagat ccaatgcctt tcttaaagag cgcaggatat 420
 ggaaaagcag gtggtacagt aactccaacg ccgaatacag gtgagctcgc tgcaacacat 480
 25 gaacattcag cacaatgggtt gaataattac aaaaaaggat atgggttacg tccttatcca 540
 ttaggtataa atggcgggtat gcactacgga gttgattttt ttatgaatat tggaacacca 600
 gtaaaagcta tttcaagcgg aaaaatagtt gaagctgggtt ggagtaatta cggaggagggt 660
 30 aatcaaatag gtcttattga aaatgatgga gtgcatagac aatgggtatat gcatctaagt 720
 aaatataatg ttaaagtagg agattatgtc aaagctgggtc aaataatcgg ttgggtctgga 780
 35 agcactgggtt attctacagc accacattta cacttccaaa gaatgggttaa ttcattttca 840
 aattcaactg cccaagatcc aatgcctttc ttaaagagcg caggatatgg aaaagcaggt 900
 ggtacagtaa ctccaacgcc gaatacaggt tggaaaacaa acaaatatgg cacactatat 960
 40 aaatcagagt cagctagctt cacacctaata acagatatata taacaagaac gactgggtcca 1020
 tttagaagca tgccgcagtc aggagtctta aaagcaggtc aaacaattca ttatgatgaa 1080
 45 gtgatgaaac aagacggtca tgtttgggta ggttatacag gtaacagtgg ccaacgtatt 1140
 tacttgcttg taagaacatg gaataaatct actaatactt taggtgttct ttgggggaact 1200
 ataaagtaa 1209

50 <210> 22
 <211> 402
 <212> PRT
 <213> artificial

55 <220>
 <223> construcción artificial

60 <400> 22
 Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys
 1 5 10 15
 65 Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His
 20 25 30

ES 2 853 327 T3

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

ES 2 853 327 T3

	290		295		300	
5	Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr	305	310	315	320	
10	Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg	325	330	335		
15	Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala	340	345	350		
20	Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val	355	360	365		
25	Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val	370	375	380		
30	Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr	385	390	395	400	
35	Ile Lys					
40	<210> 23 <211> 1686 <212> ADN <213> artificial					
45	<220> <223> construcción artificial					
50	<400> 23 gcaaagaaag atgaaaaatc acaagtatgt agtggtttgg ctatggaaaa atatgacatt	60				
55	acaaatttaa atgctaaaca agataaatca aagaatggga gcgtgaaaga gttgaaacat	120				
60	atctattcaa accatattaa aggtaacaag attacagcac caaaacctag tattcaaggt	180				
65	gtggtcatcc acaatgatta tggtagtatg acacctagtc aatacttacc atggttatat	240				
70	gcacgtgaga ataacggtac acacgttaac ggttgggcta gtgtttatgc aaatagaaac	300				
75	gaagtgcctt ggtatcatcc gacagactac gtagagtggc attgtggtaa tcaatgggca	360				
80	aatgctaact taatcggatt tgaagtgtgt gagtcgtatc ctggtagaat ctcggaacaa	420				
85	ttattcttag aaaatgaaga agcgacattg aaagtagctg cggatgtgat gaagtcgtac	480				
90	ggattaccag ttaatcgcaa cactgtacgt ctgcataacg aattcttcgg aacttcttgt	540				
95	ccacatcggt cgtgggactt gcatgttggc aaaggtgagc cttacacaac tactaatatt	600				
100	aataaaatga aagactactt catcaaacgc atcaaacatt attatgacgg tgagctcgca	660				
105	aagaaagatg aaaaatcaca agtatgtagt ggtttggcta tggaaaaata tgacattaca	720				
110	aatttaaagt ctaaacaaga taaatcaaag aatgggagcg tgaaagagtt gaaacatatc	780				
115	tattcaaacc atattaaagg taacaagatt acagcaccaa aacctagtat tcaagggtgtg	840				

ES 2 853 327 T3

gtcatccaca atgattatgg tagtatgaca cctagtcaat acttaccatg gttatatgca 900
 5 cgtgagaata acggtacaca cgtaaaccgt tgggctagtg tttatgcaaa tagaaacgaa 960
 gtgctttggt atcatccgac agactacgta gagtggcatt gtggtaatca atgggcaaata 1020
 gctaaacttaa tcggatttga agtgtgtgag tcgtatcctg gtagaatctc ggacaaatta 1080
 10 ttcttagaaa atgaagaagc gacattgaaa gtagctgcgg atgtgatgaa gtcgtacgga 1140
 ttaccagtta atcgcaacac tgtacgtctg cataacgaat tcttcggaac ttcttgtcca 1200
 catcgttcgt gggacttgca tgttggcaaa ggtgagcctt acacaactac taatattaat 1260
 15 aaaatgaaag actacttcat caaacgcac aaacattatt atgacggtgg aaagctagaa 1320
 gtaagcaaag cagcaactat caaacaatct gacgttaagc aagaagttaa aaagcaagaa 1380
 20 gcaaaacaaa ttgtgaaagc aacagattgg aaaacaaaca aatatggcac actatataaa 1440
 tcagagtcag ctgacttcac acctaataca gatataataa caagaacgac tgggccattt 1500
 agaagcatgc cgcagtcagg agtcttaaaa gcaggcmeta caattcatta tgatgaagtg 1560
 25 atgaaacaag acggtcatgt ttgggtaggt tatacaggta acagtggcca acgtatttac 1620
 ttgcctgtaa gaacatggaa taaatctact aatactttag gtgttctttg gggaactata 1680
 30 aagtaa 1686

<210> 24
 <211> 561
 35 <212> PRT
 <213> artificial

<220>
 <223> construcción artificial
 40 <400> 24

Ala Lys Lys Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu
 1 5 10 15
 45

Lys Tyr Asp Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn
 20 25 30
 50

Gly Ser Val Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly
 35 40 45
 55

Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His
 50 55 60
 65

Asn Asp Tyr Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr
 65 70 75 80
 65

Ala Arg Glu Asn Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr
 85 90 95
 65

Ala Asn Arg Asn Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu

ES 2 853 327 T3

[illegible]

ES 2 853 327 T3

	Leu	Lys	Val	Ala	Ala	Asp	Val	Met	Lys	Ser	Tyr	Gly	Leu	Pro	Val	Asn	
	370						375					380					
5	Arg	Asn	Thr	Val	Arg	Leu	His	Asn	Glu	Phe	Phe	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro	
	385					390					395					400	
10	His	Arg	Ser	Trp	Asp	Leu	His	Val	Gly	Lys	Gly	Glu	Pro	Tyr	Thr	Thr	
					405					410						415	
15	Thr	Asn	Ile	Asn	Lys	Met	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ile	Lys	Arg	Ile	Lys	His	
				420					425						430		
20	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	
			435					440					445				
25	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	
	450						455					460					
30	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	Thr	Asn	Lys	Tyr	Gly	Thr	Leu	Tyr	Lys	
	465					470					475					480	
35	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Phe	Thr	Pro	Asn	Thr	Asp	Ile	Ile	Thr	Arg	Thr	
					485					490					495		
40	Thr	Gly	Pro	Phe	Arg	Ser	Met	Pro	Gln	Ser	Gly	Val	Leu	Lys	Ala	Gly	
				500					505					510			
45	Gln	Thr	Ile	His	Tyr	Asp	Glu	Val	Met	Lys	Gln	Asp	Gly	His	Val	Trp	
		515						520					525				
50	Val	Gly	Tyr	Thr	Gly	Asn	Ser	Gly	Gln	Arg	Ile	Tyr	Leu	Pro	Val	Arg	
	530						535					540					
55	Thr	Trp	Asn	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Leu	Gly	Val	Leu	Trp	Gly	Thr	Ile	
	545					550					555					560	
60	Lys																
65	<210>	25															
	<211>	1131															
	<212>	ADN															
	<213>	artificial															
	<220>																
	<223>	construcción artificial															
	<400>	25															
	atgagaggat	cgcatacaca	tcaccatcac	ggatctggct	ctggatctgg	tatcgaggga											60
	aggccttata	atggaactgg	atccgcatgc	gagctcgcaa	agaaagatga	aaaatcacia											120
	gtatgtagtg	gtttggctat	ggaaaaatat	gacattacaa	atttaaagtc	taaacaagat											180

ES 2 853 327 T3

	aaatcaaaga atgggagcgt gaaagagttg aaacatatct attcaaacca tattaaggt	240
	aacaagatta cagcaccaaa acctagtatt caaggtgtgg tcatccacaa tgattatggt	300
5	agtatgacac ctagtcaata cttacatgg ttatatgcac gtgagaataa cggtagacac	360
	gttaacgggtt gggctagtgt ttatgcaaat agaaacgaag tgcttttggt tcatccgaca	420
10	gactacgtag agtggcattg tggtaatcaa tgggcaaag ctaacttaat cggatttgaa	480
	gtgtgtgagt cgtatcctgg tagaatctcg gacaaattat tcttagaaaa tgaagaagcg	540
	acattgaaag tagctgcgga tgtgatgaag tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact	600
15	gtacgtctgc ataacgaatt cttcggaact tcttgtccac atcgttcgtg ggacttgcac	660
	gttggcaaag gtgagcctta cacaactact aatattaata aaatgaaaga ctacttcac	720
20	aaacgcacaa aacattatta tgacggtgga aagctagaag taagcaaagc agcaactatc	780
	aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca	840
	acagattgga aacagaataa agatggcatt tgggtataaag ctgaacatgc ttcggtcaca	900
25	gtgacagcac cagagggaat tatcacaaga tacaaggtc cttggactgg tcaccacaaa	960
	gctggtgtat taaaaaagg tcaaacgatt aaatatgatg aggttcaaaa atttgacggt	1020
30	catgtttggg tatcgtggga aacgtttgag ggcgaaactg tatacatgcc ggtacgcaca	1080
	tgggacgcta aaactggtaa agttggtaag ttgtggggcg aaattaaata a	1131
35	<210> 26 <211> 376 <212> PRT <213> artificial	
40	<220> <223> construcción artificial	
	<400> 26	
45	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser 1 5 10 15	
50	Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu 20 25 30	
55	Ala Lys Lys Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu 35 40 45	
60	Lys Tyr Asp Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn 50 55 60	
65	Gly Ser Val Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly 65 70 75 80	
65	Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His 85 90 95	

ES 2 853 327 T3

	Asn	Asp	Tyr	Gly	Ser	Met	Thr	Pro	Ser	Gln	Tyr	Leu	Pro	Trp	Leu	Tyr
				100					105					110		
5	Ala	Arg	Glu	Asn	Asn	Gly	Thr	His	Val	Asn	Gly	Trp	Ala	Ser	Val	Tyr
			115					120					125			
10	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu	Val	Leu	Trp	Tyr	His	Pro	Thr	Asp	Tyr	Val	Glu
		130					135					140				
15	Trp	His	Cys	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Asn	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly	Phe	Glu
	145					150					155					160
20	Val	Cys	Glu	Ser	Tyr	Pro	Gly	Arg	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Phe	Leu	Glu
					165					170					175	
25	Asn	Glu	Glu	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Ala	Asp	Val	Met	Lys	Ser	Tyr
				180					185					190		
30	Gly	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Asn	Thr	Val	Arg	Leu	His	Asn	Glu	Phe	Phe
			195					200					205			
35	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Ser	Trp	Asp	Leu	His	Val	Gly	Lys	Gly
		210					215					220				
40	Glu	Pro	Tyr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ile	Asn	Lys	Met	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ile
	225					230					235					240
45	Lys	Arg	Ile	Lys	His	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys
					245					250					255	
50	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln
				260					265					270		
55	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	Gln	Asn	Lys	Asp
			275					280					285			
60	Gly	Ile	Trp	Tyr	Lys	Ala	Glu	His	Ala	Ser	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Pro
		290					295					300				
65	Glu	Gly	Ile	Ile	Thr	Arg	Tyr	Lys	Gly	Pro	Trp	Thr	Gly	His	Pro	Gln
	305					310					315					320
70	Ala	Gly	Val	Leu	Gln	Lys	Gly	Gln	Thr	Ile	Lys	Tyr	Asp	Glu	Val	Gln
					325					330					335	
75	Lys	Phe	Asp	Gly	His	Val	Trp	Val	Ser	Trp	Glu	Thr	Phe	Glu	Gly	Glu
				340					345					350		
80	Thr	Val	Tyr	Met	Pro	Val	Arg	Thr	Trp	Asp	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Val
			355					360					365			

ES 2 853 327 T3

	Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys	
	370	375
5	<210> 27 <211> 1125 <212> ADN <213> artificial	
10	<220> <223> construcción artificial	
	<400> 27	
15	atgagaggat cgcacacacca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
	aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcgcaa agaaagatga aaaatcacaa	120
20	gtatgtagtg gtttggtat ggaaaaatat gacattacaa atttaaattgc taaacaagat	180
	aaatcaaaga atgggagcgt gaaagagttg aaacatatct attcaaacca tattaaggt	240
	aacaagatta cagcaccaaa acctagtatt caaggtgtgg tcatccacaa tgattatggt	300
25	agtatgacac ctagtcaata cttacatggt ttatatgcac gtgagaataa cggtagacac	360
	gttaacgggtt gggctagtgt ttatgcaaat agaaacgaag tgctttggta tcatccgaca	420
30	gactacgtag agtggcattg tggtaatcaa tgggcaaatg ctaacttaat cggatttgaa	480
	gtgtgtgagt cgtatcctgg tagaatctcg gacaaattat tcttagaaaa tgaagaagcg	540
	acattgaaag tagctgcgga tgtgatgaag tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact	600
35	gtacgtctgc ataacgaatt ctctggaact tctgtgccac atcggttcgtg ggacttgcac	660
	gttggcaaag gtgagcctta cacaactact aatattaata aaatgaaaga ctacttcac	720
40	aaacgcacatca aacattatta tgacgggtgga aagctagaag taagcaaagc agcaactatc	780
	aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca	840
	acagattgga aaacaaacaa atatggcaca ctatataaat cagagtcagc tagcttcaca	900
45	cctaatacag atataataac aagaacgact ggtccattta gaagcatgcc gcagtcagga	960
	gtcttaaaag caggtcaaac aattcattat gatgaagtga tgaaacaaga cggatcatgtt	1020
50	tgggtaggtt atacaggtaa cagtggccaa cgtatttact tgctgtgaag aacatggaat	1080
	aaatctacta ataccttagg tggtctttgg ggaactataa agtaa	1125
55	<210> 28 <211> 374 <212> PRT <213> artificial	
60	<220> <223> construcción artificial	
	<400> 28	
65	Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
	1 5 10 15	

ES 2 853 327 T3

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

ES 2 853 327 T3

	Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp	
	290 295 300	
5	Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly	
	305 310 315 320	
10	Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln	
	325 330 335	
15	Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile	
	340 345 350	
20	Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val	
	355 360 365	
25	Leu Trp Gly Thr Ile Lys	
	370	
30	<210> 29 <211> 1131 <212> ADN <213> artificial	
35	<400> 29 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
	aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcgcaa agaaagatga aaaatcacaa	120
40	gtatgtagtg gtttggctat ggaaaaatat gacattacaa atttaaattgc taaacaagat	180
	aaatcaaaga atgggagcgt gaaagagttg aaacatatct attcaaacca tattaaggt	240
	aacaagatta cagcaccaaa acctagtatt caaggtgtgg tcatccacaa tgattatggt	300
45	agtatgacac ctagtcaata cttacatggt ttatatgcac gtgagaataa cggtacacac	360
	gttaacgggtt gggctagtgt ttatgcaaat agaaacgaag tgctttggta tcatccgaca	420
50	gactacgtag agtggcattg tggtaatcaa tgggcaaatg ctaacttaat cggatttgaa	480
	gtgtgtgagt cgtatcctgg tagaatctcg gacaaattat tcttagaaaa tgaagaagcg	540
	acattgaaag tagctgcgga tgtgatgaag tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact	600
55	gtacgtctgc ataacgaatt ctctcggaact tcttgtccac atcgttcgtg ggacttgcac	660
	gttggcaaag gtgagcctta cacaactact aatattaata aaatgaaaga ctacttcac	720
60	aaacgcacaa aacattatta tgacgggtgga aagctagaag taagcaaagc agcaactatc	780
	aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca	840
	acagatggta aatctgcaag taaaataaca gttggaagta aagcgcctta taaccttaaa	900
65	tgggtcaaaag gtgcttattt taatgcgaaa atcgacggct taggtgctac ttcagccact	960
	agatacgggtg ataatacgtac taactataga ttcatgtgtg gacaggctgt atacgcgcct	1020

ES 2 853 327 T3

ggaacattaa tatatgtgtt tgaaattata gatggttggt gtcgcattta ttggaacaat 1080

5 cataatgagt ggatatggca tgagagattg attgtgaaag aagtgtttta a 1131

<210> 30
<211> 376
<212> PRT
10 <213> artificial

<220>
<223> construcción artificial

15 <400> 30

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15

20 Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu
20 25 30

25 Ala Lys Lys Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu
35 40 45

30 Lys Tyr Asp Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn
50 55 60

35 Gly Ser Val Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly
65 70 75 80

Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His
85 90 95

40 Asn Asp Tyr Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr
100 105 110

45 Ala Arg Glu Asn Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr
115 120 125

50 Ala Asn Arg Asn Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu
130 135 140

55 Trp His Cys Gly Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu
145 150 155 160

Val Cys Glu Ser Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu
165 170 175

60 Asn Glu Glu Ala Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr
180 185 190

65 Gly Leu Pro Val Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe
195 200 205

ES 2 853 327 T3

Gly Thr Ser Cys Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly
 210 215 220

5

Glu Pro Tyr Thr Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile
 225 230 235 240

10

Lys Arg Ile Lys His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys
 245 250 255

15

Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln
 260 265 270

20

Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Gly Lys Ser Ala Ser Lys
 275 280 285

25

Ile Thr Val Gly Ser Lys Ala Pro Tyr Asn Leu Lys Trp Ser Lys Gly
 290 295 300

30

Ala Tyr Phe Asn Ala Lys Ile Asp Gly Leu Gly Ala Thr Ser Ala Thr
 305 310 315 320

35

Arg Tyr Gly Asp Asn Arg Thr Asn Tyr Arg Phe Asp Val Gly Gln Ala
 325 330 335

40

Val Tyr Ala Pro Gly Thr Leu Ile Tyr Val Phe Glu Ile Ile Asp Gly
 340 345 350

45

Trp Cys Arg Ile Tyr Trp Asn Asn His Asn Glu Trp Ile Trp His Glu
 355 360 365

50

Arg Leu Ile Val Lys Glu Val Phe
 370 375

<210> 31
 <211> 975
 <212> ADN
 <213> artificial

55

atgagaggat cgcacacacca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga 60
 aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcatgg ctaagactca agcagaaata 120
 aataaacggt tagatgctta tgcaaaagga acagtagata gcccttacag agttaaaaaa 180
 gctacaagtt atgacccatc atttgggtgta atggaagcag gagccattga tgcagatggt 240
 tactatcacg ctcaagtgtca agaccttatt acagactatg ttttatgggt aacagataat 300
 aaagttagaa cttggggtaa tgctaaagac caaattaaac agagttatgg tactggattt 360
 aaaatacatg aaaataaacc ttctactgta cctaaaaaag gttggattgc ggtatttaca 420

ES 2 853 327 T3

tccggtagtt atgaacagtg gggtcacata ggtattgtat atgatggagg taatacttct 480

acatttacta ttttagagca aaactggaat ggttatgcta ataaaaaacc tacaaaacgt 540

5 gtagataatt attacggatt aactcacttc attgaaatac ctgtaaaagc aggaaagcta 600

gaagtaagca aagcagcaac tatcaaacaa tctgacgtta agcaagaagt taaaaagcaa 660

10 gaagcaaaaac aaattgtgaa agcaacagat tggaacacaga ataaagatgg catttggtat 720

aaagctgaac atgcttcggt cacagtgaca gcaccagagg gaattatcac aagatacaaa 780

15 ggtccttgga ctggtcaccc acaagctggt gtattacaaa aagggtcaaac gattaaatat 840

gatgagggttc aaaaatttga cggtcatggt tgggtatcgt gggaaacgtt tgagggcgaa 900

actgtataca tgccgggtacg cacatgggac gctaaaactg gtaaagttgg taagttgtgg 960

20 ggcgaaatta aataa 975

<210> 32

<211> 324

25 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> construcción artificial

30 <400> 32

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10 15

35 Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu

20 25 30

40 Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg Leu Asp Ala Tyr Ala

35 40 45

45 Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys Lys Ala Thr Ser Tyr

50 55 60

50 Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala Ile Asp Ala Asp Gly

65 70 75 80

Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr Asp Tyr Val Leu Trp

85 90 95

55 Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn Ala Lys Asp Gln Ile

100 105 110

60 Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His Glu Asn Lys Pro Ser

115 120 125

65 Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe Thr Ser Gly Ser Tyr

130 135 140

ES 2 853 327 T3

	Glu	Gln	Trp	Gly	His	Ile	Gly	Ile	Val	Tyr	Asp	Gly	Gly	Asn	Thr	Ser	
	145					150					155					160	
5	Thr	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	Gln	Asn	Trp	Asn	Gly	Tyr	Ala	Asn	Lys	Lys	
					165					170					175		
10	Pro	Thr	Lys	Arg	Val	Asp	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Thr	His	Phe	Ile	Glu	
				180					185					190			
15	Ile	Pro	Val	Lys	Ala	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys	Ala	Ala	Thr	Ile	
			195					200					205				
20	Lys	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	
		210					215					220					
25	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	Gln	Asn	Lys	Asp	Gly	Ile	Trp	Tyr	
	225					230					235					240	
30	Lys	Ala	Glu	His	Ala	Ser	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Pro	Glu	Gly	Ile	Ile	
					245					250					255		
35	Gln	Lys	Gly	Gln	Thr	Ile	Lys	Tyr	Asp	Glu	Val	Gln	Lys	Phe	Asp	Gly	
			275					280					285				
40	His	Val	Trp	Val	Ser	Trp	Glu	Thr	Phe	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Met	
		290					295					300					
45	Pro	Val	Arg	Thr	Trp	Asp	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Val	Gly	Lys	Leu	Trp	
	305					310					315				320		
50	Gly	Glu	Ile	Lys													
	<210>	33															
	<211>	912															
	<212>	ADN															
	<213>	artificial															
55	<220>																
	<223>	construcción	artificial														
60	<400>	33															
	atgagaggat	cgcatac	ca	tcac	catcac	ggatctggct	ctggatctgg	tatcgaggga									60
	aggccttata	atggaactgg	atccgcatgc	gagctcatgg	ctaagactca	agcagaaata											120
	aataaacggt	tagatgctta	tgcaaaagga	acagtagata	gcccttacag	agttaaaaaa											180
65	gctacaagtt	atgacccatc	atttggtgta	atggaagcag	gagccattga	tgcagatggt											240
	tactatcacg	ctcagtgtca	agaccttatt	acagactatg	ttttatggtt	aacagataat											300

ES 2 853 327 T3

aaagttagaa cttggggtaa tgctaaagac caaattaaac agagttatgg tactggattt 360
 5 aaaatacatg aaaataaacc ttctactgta cctaaaaaag gttggattgc ggtatttaca 420
 tccggtagtt atgaacagtg gggtcacata ggtattgtat atgatggagg taatacttct 480
 acatttacta ttttagagca aaactggaat ggttatgcta ataaaaaacc tacaaaacgt 540
 10 gtagataatt attacggatt aactcacttc attgaaatac ctgtaaaagc aggaaaagca 600
 ggtggtacag taactccaac gccgaatata ggttggaata caaacaata tggcacacta 660
 15 tataaatcag agtcagctag cttcacacct aatacagata taataacaag aacgactggt 720
 ccatttagaa gcatgccgca gtcaggagtc ttaaaagcag gtcaaacaat tcattatgat 780
 gaagtgatga aacaagacgg tcatgtttgg gtaggttata caggtaacag tggccaacgt 840
 20 atttacttgc ctgtaagaac atggaataaa tctactaata ctttaggtgt tctttgggga 900
 actataaagt aa 912
 25 <210> 34
 <211> 303
 <212> PRT
 <213> artificial
 30 <220>
 <223> construcción artificial
 <400> 34
 35 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15
 40 Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu
 20 25 30
 Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg Leu Asp Ala Tyr Ala
 35 40 45
 45 Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys Lys Ala Thr Ser Tyr
 50 55 60
 50 Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala Ile Asp Ala Asp Gly
 65 70 75 80
 55 Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr Asp Tyr Val Leu Trp
 85 90 95
 60 Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn Ala Lys Asp Gln Ile
 100 105 110
 Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His Glu Asn Lys Pro Ser
 115 120 125
 65 Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe Thr Ser Gly Ser Tyr

ES 2 853 327 T3

	130	135	140	
5	Glu Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Ser 145 150 155 160			
10	Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly Tyr Ala Asn Lys Lys 165 170 175			
15	Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu Thr His Phe Ile Glu 180 185 190			
20	Ile Pro Val Lys Ala Gly Lys Ala Gly Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro 195 200 205			
25	Asn Thr Gly Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu 210 215 220			
30	Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly 225 230 235 240			
35	Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr 245 250 255			
40	Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly 260 265 270			
45	Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp 275 280 285			
50	Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys 290 295 300			
55	<210> 35 <211> 966 <212> ADN <213> artificial			
60	<220> <223> construcción artificial			
65	<400> 35 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga 60 aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcatgg ctaagactca agcagaaata 120 aataaacggt tagatgctta tgcaaaagga acagtagata gcccttacag agttaaaaaa 180 gctacaagtt atgacccatc atttggtgta atggaagcag gagccattga tgcagatggt 240 tactatcacg ctcagtgtca agaccttatt acagactatg ttttatgggt aacagataat 300 aaagttagaa cttggggtaa tgctaaagac caaattaaac agagttatgg tactggattt 360 aaaatacatg aaaataaacc ttctactgta cctaaaaaag gttggattgc ggtattttaca 420 tccggtagtt atgaacagtg gggtcacata ggtattgtat atgatggagg taatacttct 480			

ES 2 853 327 T3

acatttacta ttttagagca aaactggaat ggttatgcta ataaaaaacc tacaaaacgt 540

5 gtagataatt attacggatt aactcacttc attgaaatac ctgtaaaagc aggaactact 600

gttaaaaaag aaacagctaa gaaaagcgca agtaaaacgc ctgcaccta aaagaaagca 660

acactaaaag tttctaagaa tggtaaattct gcaagtaaaa taacagttgg aagtaaagcg 720

10 ccttataacc tttaatgggtc aaaaggtgct tattttaatg cgaaaatcga cggcttaggt 780

gctacttcag ccactagata cggtgataat cgtactaact atagattcga tgttggacag 840

15 gctgtatacg cgcttgaac attaatatat gtgtttgaaa ttatagatgg ttggtgtcgc 900

atattattgga acaatcataa tgagtggata tggcatgaga gattgattgt gaaagaagtg 960

ttttaa 966

20

<210> 36

<211> 321

<212> PRT

25 <213> artificial

<220>

<223> construcción artificial

30

<400> 36

Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10 15

35 Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu

20 25 30

40 Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg Leu Asp Ala Tyr Ala

35 40 45

45 Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys Lys Ala Thr Ser Tyr

50 55 60

Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala Ile Asp Ala Asp Gly

65 70 75 80

50 Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr Asp Tyr Val Leu Trp

85 90 95

55 Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn Ala Lys Asp Gln Ile

100 105 110

60 Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His Glu Asn Lys Pro Ser

115 120 125

65 Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe Thr Ser Gly Ser Tyr

130 135 140

Glu Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Ser

ES 2 853 327 T3

	145		150		155		160	
5	Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly Tyr Ala Asn Lys Lys	165		170		175		
10	Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu Thr His Phe Ile Glu	180		185		190		
15	Ile Pro Val Lys Ala Gly Thr Thr Val Lys Lys Glu Thr Ala Lys Lys	195		200		205		
20	Ser Ala Ser Lys Thr Pro Ala Pro Lys Lys Lys Ala Thr Leu Lys Val	210		215		220		
25	Ser Lys Asn Gly Lys Ser Ala Ser Lys Ile Thr Val Gly Ser Lys Ala	225		230		235		240
30	Pro Tyr Asn Leu Lys Trp Ser Lys Gly Ala Tyr Phe Asn Ala Lys Ile	245		250		255		
35	Asp Gly Leu Gly Ala Thr Ser Ala Thr Arg Tyr Gly Asp Asn Arg Thr	260		265		270		
40	Asn Tyr Arg Phe Asp Val Gly Gln Ala Val Tyr Ala Pro Gly Thr Leu	275		280		285		
45	Ile Tyr Val Phe Glu Ile Ile Asp Gly Trp Cys Arg Ile Tyr Trp Asn	290		295		300		
50	Asn His Asn Glu Trp Ile Trp His Glu Arg Leu Ile Val Lys Glu Val	305		310		315		320
55	Phe							
60	<210> 37 <211> 927 <212> ADN <213> artificial							
65	<220> <223> construcción artificial							
	<400> 37 atgagaggat cgcacaccca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga							60
	aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcatga aaaccctgaa acaagcagag							120
	tcctacatta agagtaaagt aaatacagga actgattttg atgggtttata tgggtatcag							180
	tgtatggact tagcagtaga ttatatattac catgtaacag atgggtaaaat aagaatgtgg							240
	ggtaatgcta aggatgcat aaataactct tttggtggta ctgctacggg atataaaaac							300
	taccctgctt ttagacctaa gtacgggtgat gtagtcgtat ggactactgg taattttgca							360

ES 2 853 327 T3

	acttatgggtc atatacgcaat agttactaac cctgaccctt atggagacct tcaatatggt	420
5	acagttcttg aacaaaactg gaacggtaac gggatttata aaaccgagtt agctacaatc	480
	agaacacacg attacacagg aattacacat tttattagac ctaactttgc tactgaatca	540
	agtgtaaaaa agaaagatac aaagaaaaaa ccaaaacat caaatagaga tggaataaat	600
10	aaagataaaa ttgtatatga tagaactaat attaattaca attggaaaca gaataaagat	660
	ggcatttggt ataaagctga acatgcttcg ttcacagtga cagcaccaga gggaattatc	720
15	acaagataca aaggctccttg gactgggtcac ccacaagctg gtgtattaca aaaagggtcaa	780
	acgattaaat atgatgaggt tcaaaaattt gacggtcag tttgggtatc gtgggaaacg	840
	tttgagggcg aaactgtata catgccggta cgcacatggg acgctaaaac tggtaaagtt	900
20	ggtaagttgt ggggcgaaat taaataa	927
	<210> 38	
25	<211> 308	
	<212> PRT	
	<213> artificial	
	<220>	
30	<223> construcción artificial	
	<400> 38	
35	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser 1 5 10 15	
	Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu 20 25 30	
40	Met Lys Thr Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn 35 40 45	
45	Thr Gly Thr Asp Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu 50 55 60	
50	Ala Val Asp Tyr Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp 65 70 75 80	
55	Gly Asn Ala Lys Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr 85 90 95	
	Val Tyr Lys Asn Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val 100 105 110	
60	Val Trp Thr Thr Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val 115 120 125	
65	Thr Asn Pro Asp Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu 130 135 140	

ES 2 853 327 T3

	Gln Asn Trp Asn Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile	
	145 150 155 160	
5	Arg Thr His Asp Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Arg Pro Asn Phe	
	165 170 175	
10	Ala Thr Glu Ser Ser Val Lys Lys Lys Asp Thr Lys Lys Lys Pro Lys	
	180 185 190	
15	Pro Ser Asn Arg Asp Gly Ile Asn Lys Asp Lys Ile Val Tyr Asp Arg	
	195 200 205	
20	Thr Asn Ile Asn Tyr Asn Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr	
	210 215 220	
25	Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile	
	225 230 235 240	
30	Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu	
	245 250 255	
35	Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly	
	260 265 270	
40	His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met	
	275 280 285	
45	Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp	
	290 295 300	
50	Gly Glu Ile Lys	
	305	
55	<210> 39	
	<211> 921	
	<212> ADN	
	<213> artificial	
60	<220>	
	<223> construcción artificial	
65	<400> 39	
	atgagaggat cgcacacacca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
	aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcatga aaaccctgaa acaagcagag	120
	tcctacatta agagtaaagt aaatacagga actgattttg atggttttata tgggtatcag	180
	tgtatggact tagcagtaga ttatatattac catgtaacag atggtaaaat aagaatgtgg	240
	ggtaatgcta aggatgcat aaataactct tttgggtgga ctgctacggt atataaaaac	300
	taccctgctt ttagacctaa gtacggtgat gtagtcgtat ggactactgg taattttgca	360
	acttatggtc atatcgcaat agttactaac cctgaccctt atggagacct tcaatatgtt	420

ES 2 853 327 T3

acagttcttg aacaaaactg gaacggtaac gggatttata aaaccgagtt agctacaatc 480
 agaacacacg attacacagg aattacacat tttatttagac ctaactttgc tactgaatca 540
 5 agtgtaaaaa agaaagatac aaagaaaaaa ccaaaccat caaatagaga tggaataaat 600
 aaagataaaa ttgtatatga tagaactaat attaattaca attggaaaac aaacaaatat 660
 10 ggcacactat ataaatcaga gtcagctagc ttcacaccta atacagatat aataacaaga 720
 acgactgggc catttagaag catgccgcag tcaggagtct taaaagcagg tcaaacaatt 780
 15 cattatgatg aagtgatgaa acaagacggg catgtttggg taggttatac aggtaacagt 840
 ggccaacgta tttacttgcc tgtaagaaca tggaataaat ctactaatac tttaggtgtt 900
 ctttggggaa ctataaagta a 921
 20
 <210> 40
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> artificial
 25
 <220>
 <223> construcción artificial
 <400> 40
 30
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15
 35
 Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu
 20 25 30
 40
 Met Lys Thr Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn
 35 40 45
 45
 Thr Gly Thr Asp Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu
 50 55 60
 50
 Ala Val Asp Tyr Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp
 65 70 75 80
 55
 Gly Asn Ala Lys Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr
 85 90 95
 60
 Val Tyr Lys Asn Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val
 100 105 110
 65
 Val Trp Thr Thr Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val
 115 120 125
 65
 Thr Asn Pro Asp Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu
 130 135 140
 Gln Asn Trp Asn Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile

ES 2 853 327 T3

	145		150		155		160
5	Arg Thr His Asp Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Arg Pro Asn Phe	165		170		175	
10	Ala Thr Glu Ser Ser Val Lys Lys Lys Asp Thr Lys Lys Lys Pro Lys	180		185		190	
15	Pro Ser Asn Arg Asp Gly Ile Asn Lys Asp Lys Ile Val Tyr Asp Arg	195		200		205	
20	Thr Asn Ile Asn Tyr Asn Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr	210		215		220	
25	Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg	225		230		235	240
30	Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala	245		250		255	
35	Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val	260		265		270	
40	Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val	275		280		285	
45	Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr	290		295		300	
50	Ile Lys	305					
55	<210> 41 <211> 927 <212> ADN <213> artificial						
60	<220> <223> construcción artificial						
65	<400> 41 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga						60
70	aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcatga aaaccctgaa acaagcagag						120
75	tcctacatta agagtaaagt aaatacagga actgattttg atggttttata tgggtatcag						180
80	tgtatggact tagcagtaga ttatatattac catgtaacag atggtaaaat aagaatgtgg						240
85	ggtaaatgcta aggatgcat aaataactct tttggtggta ctgctacggt atataaaaac						300
90	taccctgctt ttagacctaa gtacgggtgat gtagtcgtat ggactactgg taattttgca						360
95	acttatggtc atatcgcaat agttactaac cctgaccctt atggagacct tcaatatgtt						420
100	acagttcttg aacaaaactg gaacggtaac gggattttata aaaccgagtt agctacaatc						480

ES 2 853 327 T3

agaacacacg attacacagg aattacacat tttatttagac ctaactttgc tactgaatca 540

5 agtgtaaaaa agaaagatac aaagaaaaaa ccaaaccat caaatagaga tggaataaat 600

aaagataaaa ttgtatatga tagaactaat attaattaca atggtaaadc tgcaagtaaa 660

ataacagttg gaagtaaagc gccttataac cttaaattgg caaaagggtgc ttattttaat 720

10 gcgaaaatcg acggcttagg tgctacttca gccactagat acggtgataa tcgtactaac 780

tatagattcg atgttggaca ggctgtatac gcgcctggaa cattaatata tgtgtttgaa 840

attatagatg gttggtgtcg catttattgg aacaatcata atgagtggat atggcatgag 900

15 agattgattg tgaaagaagt gttttaa 927

<210> 42

20 <211> 308

<212> PRT

<213> artificial

<220>

25 <223> construcción artificial

<400> 42

30 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5 10 15

Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu

20 25 30

35 Met Lys Thr Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn

35 40 45

40 Thr Gly Thr Asp Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu

50 55 60

45 Ala Val Asp Tyr Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp

65 70 75 80

50 Gly Asn Ala Lys Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr

85 90 95

55 Val Tyr Lys Asn Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val

100 105 110

Val Trp Thr Thr Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val

115 120 125

60 Thr Asn Pro Asp Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu

130 135 140

65 Gln Asn Trp Asn Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile

145 150 155 160

ES 2 853 327 T3

	Arg Thr His Asp Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Arg Pro Asn Phe	
	165 170 175	
5	Ala Thr Glu Ser Ser Val Lys Lys Lys Asp Thr Lys Lys Lys Pro Lys	
	180 185 190	
10	Pro Ser Asn Arg Asp Gly Ile Asn Lys Asp Lys Ile Val Tyr Asp Arg	
	195 200 205	
15	Thr Asn Ile Asn Tyr Asn Gly Lys Ser Ala Ser Lys Ile Thr Val Gly	
	210 215 220	
20	Ser Lys Ala Pro Tyr Asn Leu Lys Trp Ser Lys Gly Ala Tyr Phe Asn	
	225 230 235 240	
25	Ala Lys Ile Asp Gly Leu Gly Ala Thr Ser Ala Thr Arg Tyr Gly Asp	
	245 250 255	
30	Asn Arg Thr Asn Tyr Arg Phe Asp Val Gly Gln Ala Val Tyr Ala Pro	
	260 265 270	
35	Gly Thr Leu Ile Tyr Val Phe Glu Ile Ile Asp Gly Trp Cys Arg Ile	
	275 280 285	
40	Tyr Trp Asn Asn His Asn Glu Trp Ile Trp His Glu Arg Leu Ile Val	
	290 295 300	
45	Lys Glu Val Phe	
	305	
	<210> 43	
	<211> 843	
	<212> ADN	
	<213> artificial	
	<220>	
	<223> construcción artificial	
50	<400> 43	
	atgagaggat cgcacacacca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
	aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcgctg caacacatga acattcagca	120
55	caatggttga ataattacaa aaaaggatat ggttacggctc cttatccatt aggtataaat	180
	ggcggatatgc actacggagt tgatTTTTTT atgaatattg gaacaccagt aaaagctatt	240
60	tcaagcggaa aaatagttga agctggttgg agtaattacg gaggaggtaa tcaaataagg	300
	cttattgaaa atgatggagt gcatagacaa tggatatatgc atctaagtaa atataatgtt	360
	aaagtaggag attatgtcaa agctgggtcaa ataatcggtt ggtctggaag cactggttat	420
65	tctacagcac cacatttaca cttccaaaga atggttaatt cattttcaaa ttcaactgcc	480
	caagatccaa tgcctttctt aaagagcgca ggatatggaa aagcaggtgg tacagtaact	540

ES 2 853 327 T3

ccaacgccga atacaggttg gaaacagaat aaagatggca tttggtataa agctgaacat 600

gcttcgttca cagtgacagc accagagggga attatcacaa gatacaaagg tccttggact 660

5 ggtcacccac aagctggtgt attacaaaaa ggtcaaacga ttaaatatga tgagggttcaa 720

aaatttgacg gtcattgttg ggtatcgtgg gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg 780

10 ccggtacgca catgggacgc taaaactggt aaagttggta agttgtgggg cgaaattaa 840

taa 843

15 <210> 44
<211> 280
<212> PRT
<213> artificial

20 <220>
<223> construcción artificial

<400> 44

25 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15

30 Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu
20 25 30

Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys
35 35 40 45

Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His
50 55 60

40 Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile
65 70 75 80

45 Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly
85 90 95

50 Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr
100 105 110

Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala
55 115 120 125

Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro
130 135 140

60 His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala
145 150 155 160

65 Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala Gly
165 170 175

ES 2 853 327 T3

	Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Gln Asn Lys Asp	
	180 185 190	
5	Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro	
	195 200 205	
10	Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln	
	210 215 220	
15	Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln	
	225 230 235 240	
20	Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu	
	245 250 255	
25	Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val	
	260 265 270	
30	Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys	
	275 280	
35	<210> 45 <211> 837 <212> ADN <213> artificial	
40	<220> <223> construcción artificial	
	<400> 45	
	atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
	aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcgctg caacacatga acattcagca	120
	caatgggttga ataattacaa aaaaggatat ggttacggctc cttatccatt aggtataaat	180
45	ggcggatatgc actacggagt tgatTTTTTT atgaatattg gaacaccagt aaaagctatt	240
	tcaagcggaa aaatagttga agctgggttg agtaattacg gaggaggtaa tcaaataggt	300
50	cttattgaaa atgatggagt gcatagacaa tggatatatgc atctaagtaa atataatggt	360
	aaagtaggag attatgtcaa agctgggtcaa ataatcgggtt ggtctggaag cactgggttat	420
	tctacagcac cacatttaca cttccaaaga atgggttaatt cattttcaaa ttcaactgcc	480
55	caagatccaa tgcctttctt aaagagcgca ggatatggaa aagcaggtgg tacagtaact	540
	ccaacgccga atacaggttg gaaaacaaac aaatatggca cactatataa atcagagtca	600
60	gctagcttca cacctaatac agatataata acaagaacga ctgggtccatt tagaagcatg	660
	ccgcagtcag gagtctttaa agcaggtcaa acaattcatt atgatgaagt gatgaaacaa	720
	gacggtcatg tttgggtagg ttatacaggt aacagtggcc aacgtattta cttgcctgta	780
65	agaacatgga ataaatctac taatacttta ggtgttcttt ggggaactat aaagtaa	837

ES 2 853 327 T3

<210> 46
 <211> 278
 <212> PRT
 <213> artificial
 5
 <220>
 <223> construcción artificial
 <400> 46
 10
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15
 15
 Gly Ile Glu Gly Arg Pro Tyr Asn Gly Thr Gly Ser Ala Cys Glu Leu
 20 25 30
 20
 Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys
 35 40 45
 25
 Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His
 50 55 60
 30
 Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile
 65 70 75 80
 35
 Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly
 85 90 95
 40
 Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr
 100 105 110
 45
 Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala
 115 120 125
 50
 Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro
 130 135 140
 55
 His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala
 145 150 155 160
 60
 Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala Gly
 165 170 175
 65
 Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Thr Asn Lys Tyr
 180 185 190
 70
 Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp
 195 200 205
 75
 Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly
 210 215 220
 80
 Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln

ES 2 853 327 T3

	225		230		235		240
5	Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile	245		250		255	
10	Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val	260		265		270	
15	Leu Trp Gly Thr Ile Lys	275					
20	<210> 47 <211> 843 <212> ADN <213> artificial						
25	<220> <223> construcción artificial						
30	<400> 47 atgagaggat cgcataccca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga					60	
35	aggccttata atggaactgg atccgcatgc gagctcgctg caacacatga acattcagca					120	
40	caatgggttga ataattacaa aaaaggatat ggttacggctc cttatccatt aggtataaat					180	
45	ggcggtatgc actacggagt tgatTTTTTT atgaatattg gaacaccagt aaaagctatt					240	
50	tcaagcggaa aaatagttga agctggttgg agtaattacg gaggaggtaa tcaaataagg					300	
55	cttattgaaa atgatggagt gcatagacaa tggatatatgc atctaagtaa atataatggt					360	
60	aaagtaggag attatgtcaa agctgggtcaa ataatcgggtt ggtctggaag cactgggttat					420	
65	tctacagcac cacatttaca cttccaaaga atgggttaatt catTTTtcaa ttcaactgcc					480	
70	caagatccaa tgcctttctt aaagagcgca ggatatggaa aagcagggtg tacagtaact					540	
75	ccaacgccga atacaggtgg taaatctgca agtaaaataa cagttggaag taaagcgctt					600	
80	tataacctta aatggtcaaa aggtgcttat tttaatgcga aaatcgacgg cttaggtgct					660	
85	acttcagcca ctagatacgg tgataatcgt actaactata gattcgatgt tggacaggct					720	
90	gtatacgcgc ctggaacatt aatatatgtg tttgaaatta tagatgggtg gtgtcgcatt					780	
95	tattggaaca atcataatga gtggatatgg catgagagat tgattgtgaa agaagtgttt					840	
100	taa					843	
105	<210> 48 <211> 280 <212> PRT <213> artificial						
110	<220> <223> construcción artificial						
115	<400> 48						
120	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser	1	5	10	15		

ES 2 853 327 T3

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

ES 2 853 327 T3

275

280

5	<210> 49 <211> 1755 <212> ADN <213> artificial	
10	<220> <223> construcción artificial	
	<400> 49 atgagaggat cgcacaccca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
15	agggcaaaga aagatgaaaa atcacaagta tgtagtgggt tggctatgga aaaatatgac	120
	attacaaatt taaatgctaa acaagataaa tcaaagaatg ggagcgtgaa agagttgaaa	180
20	catatctatt caaaccatat taaaggtaac aagattacag caccaaaacc tagtattcaa	240
	ggtgtgggtca tccacaatga ttatggtagt atgacaccta gtcaatactt accatggtta	300
	tatgcacgtg agaataacgg tacacacgtt aacggttggg ctagtggtta tgcaaataga	360
25	aacgaagtgc tttggtatca tccgacagac tacgtagagt ggcattgtgg taatcaatgg	420
	gcaaatgcta acttaatcgg atttgaagtg tgtgagtcgt atcctggtag aatctcggac	480
30	aaattattct tagaaaaatga agaagcgaca ttgaaagtag ctgcggatgt gatgaagtcg	540
	tacggattac cagttaatcg caacactgta cgtctgcata acgaattctt cggaacttct	600
	tgtccacatc gttcgtggga cttgcatggt ggcaaagggt agccttacac aactactaat	660
35	attaataaaa tgaaagacta cttcatcaaa cgcaccaaac attattatga cggtgagctc	720
	gcaaagaaag atgaaaaatc acaagtatgt agtggtttgg ctatggaaaa atatgacatt	780
40	acaaatttaa atgctaaaca agataaatca aagaatggga gcgtgaaaga gttgaaacat	840
	atctattcaa accatattaa aggtaaacaag attacagcac caaacctag tattcaagggt	900
	gtggtcatcc acaatgatta tggtagtatg acacctagtc aatacttacc atggttatat	960
45	gcacgtgaga ataacggtac acacgttaac ggttgggcta gtgtttatgc aaatagaaac	1020
	gaagtgcctt ggtatcatcc gacagactac gtagagtggc attgtggtaa tcaatgggca	1080
50	aatgctaact taatcggatt tgaagtgtgt gagtcgtatc ctggtagaat ctcgacaaa	1140
	ttattcttag aaaatgaaga agcgacattg aaagtagctg cggatgtgat gaagtcgtac	1200
	ggattaccag ttaatcgcaa cactgtacgt ctgcataacg aattcttcgg aacttcttgt	1260
55	ccacatcggt cgtgggactt gcatgttggc aaaggtgagc cttacacaac tactaatatt	1320
	aataaaatga aagactactt catcaaacgc atcaaacatt attatgacgg tggaaagcta	1380
60	gaagtaagca aagcagcaac tatcaaaaaa tctgacgtta agcaagaagt taaaaagcaa	1440
	gaagcaaaac aaattgtgaa agcaacagat tggaaacaga ataaagatgg catttggtat	1500
	aaagctgaac atgcttcgtt cacagtgaca gcaccagagg gaattatcac aagatacaaa	1560
65	ggtccttgga ctggtcacc acaagctgggt gtattacaaa aaggtcaaac gattaaatat	1620
	gatgagggtc aaaaatttga cggtcatggt tgggtatcgt gggaaacgtt tgaggggcga	1680

ES 2 853 327 T3

actgtataca tgccggtacg cacatgggac gctaaaactg gtaaagttgg taagttgtgg 1740

ggcgaaatta aataa 1755

5

<210> 50
<211> 584
<212> PRT
10 <213> artificial

<220>
<223> construcción artificial

15 <400> 50

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15

20 Gly Ile Glu Gly Arg Ala Lys Lys Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser
20 25 30

25 Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln
35 40 45

30 Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser
50 55 60

35 Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln
65 70 75 80

Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr
85 90 95

40 Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn Asn Gly Thr His Val Asn Gly
100 105 110

45 Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn Glu Val Leu Trp Tyr His Pro
115 120 125

50 Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn
130 135 140

55 Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp
145 150 155 160

Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp
165 170 175

60 Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu
180 185 190

65 His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys Pro His Arg Ser Trp Asp Leu
195 200 205

ES 2 853 327 T3

	His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met	
	210	215 220
5	Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys His Tyr Tyr Asp Gly Glu Leu	
	225	230 235 240
10	Ala Lys Lys Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu	
		245 250 255
15	Lys Tyr Asp Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn	
		260 265 270
20	Gly Ser Val Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly	
		275 280 285
25	Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His	
		290 295 300
30	Asn Asp Tyr Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr	
		305 310 315 320
35	Ala Arg Glu Asn Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr	
		325 330 335
40	Ala Asn Arg Asn Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu	
		340 345 350
45	Trp His Cys Gly Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu	
		355 360 365
50	Val Cys Glu Ser Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu	
		370 375 380
55	Asn Glu Glu Ala Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr	
		385 390 395 400
60	Gly Leu Pro Val Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe	
		405 410 415
65	Gly Thr Ser Cys Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly	
		420 425 430
70	Glu Pro Tyr Thr Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile	
		435 440 445
75	Lys Arg Ile Lys His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys	
		450 455 460
80	Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln	
		465 470 475 480

ES 2 853 327 T3

5	Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp 485 490 495	
10	Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro 500 505 510	
15	Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln 515 520 525	
20	Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln 530 535 540	
25	Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu 545 550 555 560	
30	Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val 565 570 575	
35	Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys 580	
40	<210> 51 <211> 1749 <212> ADN <213> artificial	
45	<220> <223> construcción artificial	
50	<400> 51 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga agggcaaaga aagatgaaaa atcacaagta tgtagtggtt tggctatgga aaaatatgac attacaaatt taaatgctaa acaagataaa tcaaagaatg ggagcgtgaa agagttgaaa catatctatt caaacatat taaaggtaac aagattacag caccaaaacc tagtattcaa ggtgtggtca tccacaatga ttatggtagt atgacaccta gtcaatactt accatggtta tatgcacgtg agaataacgg tacacacgtt aacgggtggg ctagtggtta tgcaaataga aacgaagtgc tttggtatca tccgacagac tacgtagagt ggcattgtgg taatcaatgg gcaaatgcta acttaatcgg atttgaagtg tgtgagtcgt atcctggtag aatctcggac aaattattct tagaaaatga agaagcgaca ttgaaagtag ctgcggatgt gatgaagtcg tacggattac cagttaatcg caacactgta cgtctgcata acgaattctt cggaacttct tgtccacatc gttcgtggga cttgcatggt ggcaaagggt agccttacac aactactaat attaataaaa tgaaagacta cttcatcaaa cgcatacaaac attattatga cggtgagctc gcaaagaaag atgaaaaatc acaagtatgt agtgggttgg ctatggaaaa atatgacatt acaaatttaa atgctaaaca agataaatca aagaatggga gcgtgaaaga gttgaaacat	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840

ES 2 853 327 T3

atctattcaa accatattaa aggtaacaag attacagcac caaacctag tattcaaggt 900
 gtggtcatcc acaatgatta tggtagtatg acacctagtc aatacttacc atggttatat 960
 5 gcacgtgaga ataacggtac acacgttaac ggttgggcta gtgtttatgc aaatagaaac 1020
 gaagtgcctt ggtatcatcc gacagactac gtagagtggc attgtggtaa tcaatgggca 1080
 10 aatgctaact taatcggatt tgaagtgtgt gagtcgtatc ctggtagaat ctcggaacaa 1140
 ttattcttag aaaatgaaga agcgacattg aaagtagctg cggatgtgat gaagtcgtac 1200
 ggattaccag ttaatcgcaa cactgtacgt ctgcataacg aattcttcgg aacttcttgt 1260
 15 ccacatcggt cgtgggactt gcatgttggc aaaggtgagc cttacacaac tactaatatt 1320
 aataaaatga aagactactt catcaaacgc atcaaacatt attatgacgg tggaaagcta 1380
 20 gaagtaagca aagcagcaac tatcaaacia tctgacgtta agcaagaagt taaaagcaa 1440
 gaagcaaaac aaattgtgaa agcaacagat tggaaaacia acaaatatgg cactatat 1500
 aaatcagagt cagctagctt cacaccta acagatataa taacaagaac gactgggtcca 1560
 25 tttagaagca tgccgcagtc aggagtctta aaagcaggtc aaacaattca ttatgatgaa 1620
 gtgatgaaac aagacggtca tgtttgggta ggttatacag gtaacagtgg ccaacgtatt 1680
 tacttgcttg taagaacatg gaataaatct actaatactt taggtgttct ttgggggaact 1740
 30 ataaagtaa 1749

35 <210> 52
 <211> 582
 <212> PRT
 <213> artificial

40 <220>
 <223> construcción artificial
 <400> 52

45 Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15

50 Gly Ile Glu Gly Arg Ala Lys Lys Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser
 20 25 30

Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln
 35 40 45

55 Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser
 50 55 60

60 Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln
 65 70 75 80

65 Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr
 85 90 95

ES 2 853 327 T3

	Leu	Pro	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Glu	Asn	Asn	Gly	Thr	His	Val	Asn	Gly
				100					105					110		
5	Trp	Ala	Ser	Val	Tyr	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu	Val	Leu	Trp	Tyr	His	Pro
			115					120					125			
10	Thr	Asp	Tyr	Val	Glu	Trp	His	Cys	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Asn	Ala	Asn
		130					135					140				
15	Leu	Ile	Gly	Phe	Glu	Val	Cys	Glu	Ser	Tyr	Pro	Gly	Arg	Ile	Ser	Asp
	145					150					155					160
20	Lys	Leu	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Glu	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Ala	Asp
					165					170					175	
25	Val	Met	Lys	Ser	Tyr	Gly	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Asn	Thr	Val	Arg	Leu
				180					185					190		
30	His	Asn	Glu	Phe	Phe	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Ser	Trp	Asp	Leu
			195					200					205			
35	His	Val	Gly	Lys	Gly	Glu	Pro	Tyr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ile	Asn	Lys	Met
		210					215					220				
40	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ile	Lys	Arg	Ile	Lys	His	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Glu	Leu
	225					230					235					240
45	Ala	Lys	Lys	Asp	Glu	Lys	Ser	Gln	Val	Cys	Ser	Gly	Leu	Ala	Met	Glu
					245					250					255	
50	Lys	Tyr	Asp	Ile	Thr	Asn	Leu	Asn	Ala	Lys	Gln	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn
				260					265					270		
55	Gly	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Lys	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	His	Ile	Lys	Gly
			275					280					285			
60	Asn	Lys	Ile	Thr	Ala	Pro	Lys	Pro	Ser	Ile	Gln	Gly	Val	Val	Ile	His
		290					295					300				
65	Asn	Asp	Tyr	Gly	Ser	Met	Thr	Pro	Ser	Gln	Tyr	Leu	Pro	Trp	Leu	Tyr
	305					310					315					320
70	Ala	Arg	Glu	Asn	Asn	Gly	Thr	His	Val	Asn	Gly	Trp	Ala	Ser	Val	Tyr
					325					330					335	
75	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu	Val	Leu	Trp	Tyr	His	Pro	Thr	Asp	Tyr	Val	Glu
				340					345					350		
80	Trp	His	Cys	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Asn	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly	Phe	Glu
			355					360					365			

ES 2 853 327 T3

	Val	Cys	Glu	Ser	Tyr	Pro	Gly	Arg	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Phe	Leu	Glu	
	370						375					380					
5	Asn	Glu	Glu	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Ala	Asp	Val	Met	Lys	Ser	Tyr	
	385					390					395					400	
10	Gly	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Asn	Thr	Val	Arg	Leu	His	Asn	Glu	Phe	Phe	
					405					410					415		
15	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Ser	Trp	Asp	Leu	His	Val	Gly	Lys	Gly	
				420					425					430			
20	Glu	Pro	Tyr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ile	Asn	Lys	Met	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ile	
			435					440					445				
25	Lys	Arg	Ile	Lys	His	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys	
		450					455					460					
30	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	
	465					470					475					480	
35	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	Thr	Asn	Lys	Tyr	
					485					490					495		
40	Gly	Thr	Leu	Tyr	Lys	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Phe	Thr	Pro	Asn	Thr	Asp	
				500					505					510			
45	Ile	Ile	Thr	Arg	Thr	Thr	Gly	Pro	Phe	Arg	Ser	Met	Pro	Gln	Ser	Gly	
			515					520					525				
50	Val	Leu	Lys	Ala	Gly	Gln	Thr	Ile	His	Tyr	Asp	Glu	Val	Met	Lys	Gln	
		530					535					540					
55	Asp	Gly	His	Val	Trp	Val	Gly	Tyr	Thr	Gly	Asn	Ser	Gly	Gln	Arg	Ile	
	545					550					555					560	
60	Tyr	Leu	Pro	Val	Arg	Thr	Trp	Asn	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Leu	Gly	Val	
					565					570					575		
65	Leu	Trp	Gly	Thr	Ile	Lys											
				580													
60	<210>	53															
	<211>	1755															
	<212>	ADN															
	<213>	artificial															
65	<220>																
	<223>	construcción artificial															
	<400>	53															
	atgagaggat	cgcatacaca	tcaccatcac	ggatctggct	ctggatctgg	tatcgaggga											60

ES 2 853 327 T3

5	agggcaaaaga	aagatgaaaa	atcacaagta	tgtagtgggt	tggctatgga	aaaatatgac	120
	attacaaatt	taaatgctaa	acaagataaa	tcaaagaatg	ggagcgtgaa	agagttgaaa	180
	catatctatt	caaaccatat	taaaggtaac	aagattacag	cacccaaaacc	tagtattcaa	240
10	ggtgtgggtca	tccacaatga	ttatggtagt	atgacaccta	gtcaatactt	accatggtta	300
	tatgcacgtg	agaataacgg	tacacacggt	aacggttggg	ctagtgttta	tgcaaataga	360
	aacgaagtgc	tttggtatca	tccgacagac	tacgtagagt	ggcattgtgg	taatcaatgg	420
15	gcaaatgcta	acttaatcgg	atttgaagtg	tgtgagtcgt	atcctggtag	aatctcggac	480
	aaattattct	tagaaaatga	agaagcgaca	ttgaaagtag	ctgcggtatg	gatgaagtcg	540
	tacggattac	cagttaatcg	caacactgta	cgtctgcata	acgaattctt	cggaacttct	600
20	tgtccacatc	gttcgtggga	cttgcattgt	ggcaaagggt	agccttacac	aactactaat	660
	attaataaaa	tgaagacta	cttcatcaaa	cgcatacaac	attattatga	cgggtgagctc	720
	gcaaagaaag	atgaaaaatc	acaagtatgt	agtggtttgg	ctatggaaaa	atatgacatt	780
25	acaaatttaa	atgctaaaca	agataaatca	aagaatggga	gcgtgaaaga	gttgaaacat	840
	atctattcaa	accatatata	aggtaaacaag	attacagcac	caaaacctag	tattcaaggt	900
	gtggtcatcc	acaatgatta	tggtagtatg	acacctagtc	aatacttacc	atgggttatat	960
30	gcacgtgaga	ataacgggtac	acacgttaac	ggttggggcta	gtgtttatgc	aaatagaaac	1020
	gaagtgcctt	ggtatcatcc	gacagactac	gtagagtggc	atttgtggtaa	tcaatgggca	1080
	aatgctaact	taatcggatt	tgaagtgtgt	gagtcgtatc	ctggtagaat	ctcggacaaa	1140
35	ttattcttag	aaaatgaaga	agcgacattg	aaagtagctg	cggatgtgat	gaagtcgtac	1200
	ggattaccag	ttaatcgcaa	cactgtacgt	ctgcataacg	aattcttcgg	aacttcttgt	1260
	ccacatcggt	cgtgggactt	gcatgttggc	aaaggtgagc	cttacacaac	tactaatatt	1320
40	aataaaatga	aagactactt	catcaaacgc	atcaaacatt	attatgacgg	tggaaagcta	1380
	gaagtaagca	aagcagcaac	tatcaaacaa	tctgacgtta	agcaagaagt	taaaaagcaa	1440
	gaagcaaaac	aaattgtgaa	agcaacagat	ggtaaatctg	caagtaaaat	aacagttgga	1500
45	agtaaagcgc	cttataacct	taaatgggtca	aaaggtgcct	attttaatgc	gaaaatcgac	1560
	ggcttaggtg	ctacttcagc	cactagatac	ggtgataatc	gtactaacta	tagattcgat	1620
	gttggacagg	ctgtatacgc	gcctggaaca	ttaatatatg	tgtttgaaat	tatagatggg	1680
50	tggtgtcgca	tttattggaa	caatcataat	gagtggtatg	ggcatgagag	attgattgtg	1740
	aaagaagtg	tttaa					1755
	60						
65	<210>	54					
	<211>	584					
	<212>	PRT					
70	<213>	artificial					
	<220>						
	<223>	construcción artificial					

ES 2 853 327 T3

<400> 54

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

ES 2 853 327 T3

	Lys	Tyr	Asp	Ile	Thr	Asn	Leu	Asn	Ala	Lys	Gln	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	
				260					265					270			
5	Gly	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Lys	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	His	Ile	Lys	Gly	
			275					280					285				
10	Asn	Lys	Ile	Thr	Ala	Pro	Lys	Pro	Ser	Ile	Gln	Gly	Val	Val	Ile	His	
		290					295					300					
15	Asn	Asp	Tyr	Gly	Ser	Met	Thr	Pro	Ser	Gln	Tyr	Leu	Pro	Trp	Leu	Tyr	
	305					310					315					320	
20	Ala	Arg	Glu	Asn	Asn	Gly	Thr	His	Val	Asn	Gly	Trp	Ala	Ser	Val	Tyr	
					325					330					335		
25	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu	Val	Leu	Trp	Tyr	His	Pro	Thr	Asp	Tyr	Val	Glu	
				340					345					350			
30	Trp	His	Cys	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Asn	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly	Phe	Glu	
			355					360					365				
35	Val	Cys	Glu	Ser	Tyr	Pro	Gly	Arg	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Phe	Leu	Glu	
		370					375					380					
40	Asn	Glu	Glu	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Ala	Asp	Val	Met	Lys	Ser	Tyr	
	385					390					395					400	
45	Gly	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Asn	Thr	Val	Arg	Leu	His	Asn	Glu	Phe	Phe	
					405					410					415		
50	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Ser	Trp	Asp	Leu	His	Val	Gly	Lys	Gly	
				420					425					430			
55	Glu	Pro	Tyr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ile	Asn	Lys	Met	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ile	
			435				440						445				
60	Lys	Arg	Ile	Lys	His	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys	
		450					455					460					
65	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	
	465					470					475					480	
70	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Gly	Lys	Ser	Ala	Ser	Lys	
					485					490					495		
75	Ile	Thr	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Pro	Tyr	Asn	Leu	Lys	Trp	Ser	Lys	Gly	
				500					505					510			
80	Ala	Tyr	Phe	Asn	Ala	Lys	Ile	Asp	Gly	Leu	Gly	Ala	Thr	Ser	Ala	Thr	
			515					520					525				

ES 2 853 327 T3

	Arg Tyr Gly Asp Asn Arg Thr Asn Tyr Arg Phe Asp Val Gly Gln Ala	
	530 535 540	
5	Val Tyr Ala Pro Gly Thr Leu Ile Tyr Val Phe Glu Ile Ile Asp Gly	
	545 550 555 560	
10	Trp Cys Arg Ile Tyr Trp Asn Asn His Asn Glu Trp Ile Trp His Glu	
	565 570 575	
15	Arg Leu Ile Val Lys Glu Val Phe	
	580	
20	<210> 55 <211> 1533 <212> ADN <213> artificial	
25	<220> <223> construcción artificial	
30	<400> 55 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
	aggatggcta agactcaagc agaaataaat aaacgttttag atgcttatgc aaaaggaaca	120
	gtagatagcc cttacagagt taaaaaagct acaagttatg acccatcatt tgggtgtaatg	180
	gaagcaggag ccattgatgc agatggttac tatcacgctc agtgtcaaga ccttattaca	240
35	gactatgttt tatggttaac agataataaa gttagaactt ggggtaatgc taaagaccaa	300
	attaaacaga gttatggtag tggatttaaa atacatgaaa ataaaccttc tactgtacct	360
40	aaaaaagggt ggattgcggg atttacatcc ggtagttatg aacagtgggg tcacataggt	420
	attgtatatg atggaggtaa tacttctaca ttactatatt tagagcaaaa ctggaatggg	480
	tatgctaata aaaacctac aaaacgtgta gataattatt acggattaac tcaattcatt	540
45	gaaataacctg taaaagcagg aactactgtt aaaaaagaaa cagctaagaa aagcgcaagt	600
	aaaacgcctg cacctaataaa gaaagcaaca ctaaaagttt ctaagaatga gctcatggct	660
50	aagactcaag cagaaataaa taaacgttta gatgcttatg caaaaggaac agtagatagc	720
	ccttacagag ttaaaaaagc tacaagttat gacccatcat ttgggtgtaat ggaagcagga	780
	gccattgatg cagatggtta ctatcacgct cagtgtcaag accttattac agactatgtt	840
55	ttatgggttaa cagataataa agttagaact tggggtaatg ctaaagacca aattaaacag	900
	agttatggta ctggatttaa aatacatgaa aataaacctt ctactgtacc taaaaaagg	960
60	tggattgcgg tatttacatc cggtagttat gaacagtggg gtcacatagg tattgtatat	1020
	gatggaggta atacttctac atttactatt ttagagcaaa actggaatgg ttatgcta	1080
	aaaaaaccta caaacgtgt agataattat tacggattaa ctcaattcat tgaaataacct	1140
65	gtaaaagcag gaaagctaga agtaagcaaa gcagcaacta tcaaacaatc tgacgttaag	1200
	caagaagtta aaaagcaaga agcaaaaaca attgtgaaag caacagattg gaaacagaat	1260

ES 2 853 327 T3

aaagatggca tttggtataa agctgaacat gcttcgttca cagtgcacgc accagagggg 1320
 attatcacaa gatacaaagg tccttggact ggtcacccac aagctgggtgt attacaaaaa 1380
 5 ggtcaaacga ttaaatatga tgaggttcaa aaatttgacg gtcattgttg ggtatcgtgg 1440
 gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg ccggtacgca catgggacgc taaaactggg 1500
 10 aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa taa 1533

 <210> 56
 <211> 510
 15 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
 <223> construcción artificial
 20 <400> 56

 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15
 25
 Gly Ile Glu Gly Arg Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg
 20 25 30
 30
 Leu Asp Ala Tyr Ala Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys
 35 40 45
 35
 Lys Ala Thr Ser Tyr Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala
 50 55 60
 40
 Ile Asp Ala Asp Gly Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr
 65 70 75 80
 45
 Asp Tyr Val Leu Trp Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn
 85 90 95
 50
 Ala Lys Asp Gln Ile Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His
 100 105 110
 50
 Glu Asn Lys Pro Ser Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe
 115 120 125
 55
 Thr Ser Gly Ser Tyr Glu Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp
 130 135 140
 60
 Gly Gly Asn Thr Ser Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly
 145 150 155 160
 65
 Tyr Ala Asn Lys Lys Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu
 165 170 175
 Thr His Phe Ile Glu Ile Pro Val Lys Ala Gly Thr Thr Val Lys Lys

ES 2 853 327 T3

			180					185					190				
5	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Ser	Ala	Ser	Lys	Thr	Pro	Ala	Pro	Lys	Lys	Lys	
			195					200					205				
10	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ser	Lys	Asn	Glu	Leu	Met	Ala	Lys	Thr	Gln	Ala	
			210				215					220					
15	Glu	Ile	Asn	Lys	Arg	Leu	Asp	Ala	Tyr	Ala	Lys	Gly	Thr	Val	Asp	Ser	
	225					230					235					240	
20	Pro	Tyr	Arg	Val	Lys	Lys	Ala	Thr	Ser	Tyr	Asp	Pro	Ser	Phe	Gly	Val	
				245						250					255		
25	Gln	Asp	Leu	Ile	Thr	Asp	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Thr	Asp	Asn	Lys	Val	
			275					280					285				
30	Arg	Thr	Trp	Gly	Asn	Ala	Lys	Asp	Gln	Ile	Lys	Gln	Ser	Tyr	Gly	Thr	
		290					295					300					
35	Gly	Phe	Lys	Ile	His	Glu	Asn	Lys	Pro	Ser	Thr	Val	Pro	Lys	Lys	Gly	
	305					310					315					320	
40	Trp	Ile	Ala	Val	Phe	Thr	Ser	Gly	Ser	Tyr	Glu	Gln	Trp	Gly	His	Ile	
				325						330					335		
45	Gly	Ile	Val	Tyr	Asp	Gly	Gly	Asn	Thr	Ser	Thr	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	
			340						345					350			
50	Gln	Asn	Trp	Asn	Gly	Tyr	Ala	Asn	Lys	Lys	Pro	Thr	Lys	Arg	Val	Asp	
			355					360					365				
55	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Thr	His	Phe	Ile	Glu	Ile	Pro	Val	Lys	Ala	Gly	
		370					375					380					
60	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	
	385					390					395					400	
65	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	
				405						410					415		
70	Trp	Lys	Gln	Asn	Lys	Asp	Gly	Ile	Trp	Tyr	Lys	Ala	Glu	His	Ala	Ser	
			420						425					430			
75	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Pro	Glu	Gly	Ile	Ile	Thr	Arg	Tyr	Lys	Gly	Pro	
			435					440					445				

ES 2 853 327 T3

	Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile	
	450 455 460	
5	Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp	
	465 470 475 480	
10	Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp	
	485 490 495	
15	Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys	
	500 505 510	
	<210> 57	
	<211> 1470	
	<212> ADN	
20	<213> artificial	
	<220>	
	<223> construcción artificial	
25	<400> 57	
	atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
	aggatggcta agactcaagc agaaataaat aaacgttttag atgcttatgc aaaaggaaca	120
30	gtagatagcc cttacagagt taaaaaagct acaagttatg acccatcatt tgggtgaatg	180
	gaagcaggag ccattgatgc agatggttac tatcacgctc agtgtcaaga ccttattaca	240
	gactatgttt tatggttaac agataataaa gttagaactt ggggtaatgc taaagaccaa	300
35	attaaacaga gttatggtac tggatttaaa atacatgaaa ataaaccttc tactgtacct	360
	aaaaaagggt ggattgcggt atttacatcc ggtagttatg aacagtgggg tcacataggt	420
40	attgtatatg atggaggtaa tacttctaca ttactatatt tagagcaaaa ctggaatgg	480
	tatgctaata aaaacctac aaaacgtgta gataattatt acggattaac tcacttcatt	540
	gaaatacctg taaaagcagg aactactgtt aaaaaagaaa cagctaagaa aagcgcaagt	600
45	aaaacgcctg cacctaataaa gaaagcaaca ctaaaagttt ctaagaatga gctcatggct	660
	aagactcaag cagaaataaa taaacgttta gatgcttatg caaaaggaac agtagatagc	720
50	ccttacagag ttaaaaaagc tacaagttat gacccatcat ttgggtgtaat ggaagcagga	780
	gccattgatg cagatggtta ctatcacgct cagtgtcaag accttattac agactatgtt	840
	ttatgggttaa cagataataa agttagaact tggggtaatg ctaaagacca aattaaacag	900
55	agttatggta ctggatttaa aatacatgaa aataaacctt ctactgtacc taaaaaaggt	960
	tggattgctg tatttacatc cggtagttat gaacagtggg gtcacatagg tattgtatat	1020
60	gatggaggta atacttctac atttactatt ttagagcaaa actggaatgg ttatgcta	1080
	aaaaaaccta caaacgtgt agataattat tacggattaa ctacttcat tgaaatacct	1140
	gtaaaagcag gaaaagcagg tggtagagta actccaacgc cgaatacagg ttggaaaaca	1200
65	aacaaatatg gcacactata taaatcagag tcagctagct tcacaccta	1260

ES 2 853 327 T3

ataacaagaa cgactggtcc atttagaagc atgccgcagt caggagtctt aaaagcaggt 1320
 caaacaattc attatgatga agtgatgaaa caagacggtc atgtttgggt aggttatata 1380
 5 ggtaacagtg gccaacgtat ttacttgcct gtaagaacat ggaataaatc tactaatact 1440
 ttaggtgttc tttggggaac tataaagtaa 1470

 10 <210> 58
 <211> 489
 <212> PRT
 <213> artificial

 15 <220>
 <223> construcción artificial

 <400> 58

 20 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15

 25 Gly Ile Glu Gly Arg Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg
 20 25 30

 30 Leu Asp Ala Tyr Ala Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys
 35 40 45

 Lys Ala Thr Ser Tyr Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala
 50 55 60

 35 Ile Asp Ala Asp Gly Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr
 65 70 75 80

 40 Asp Tyr Val Leu Trp Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn
 85 90 95

 45 Ala Lys Asp Gln Ile Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His
 100 105 110

 50 Glu Asn Lys Pro Ser Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe
 115 120 125

 Thr Ser Gly Ser Tyr Glu Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp
 130 135 140

 55 Gly Gly Asn Thr Ser Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly
 145 150 155 160

 60 Tyr Ala Asn Lys Lys Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu
 165 170 175

 65 Thr His Phe Ile Glu Ile Pro Val Lys Ala Gly Thr Thr Val Lys Lys
 180 185 190

ES 2 853 327 T3

	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys	Ser	Ala	Ser	Lys	Thr	Pro	Ala	Pro	Lys	Lys	Lys	
			195					200					205				
5	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ser	Lys	Asn	Glu	Leu	Met	Ala	Lys	Thr	Gln	Ala	
		210					215					220					
10	Glu	Ile	Asn	Lys	Arg	Leu	Asp	Ala	Tyr	Ala	Lys	Gly	Thr	Val	Asp	Ser	
	225					230					235					240	
15	Pro	Tyr	Arg	Val	Lys	Lys	Ala	Thr	Ser	Tyr	Asp	Pro	Ser	Phe	Gly	Val	
				245						250					255		
20	Met	Glu	Ala	Gly	Ala	Ile	Asp	Ala	Asp	Gly	Tyr	Tyr	His	Ala	Gln	Cys	
			260						265					270			
25	Gln	Asp	Leu	Ile	Thr	Asp	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Thr	Asp	Asn	Lys	Val	
		275						280					285				
30	Arg	Thr	Trp	Gly	Asn	Ala	Lys	Asp	Gln	Ile	Lys	Gln	Ser	Tyr	Gly	Thr	
	290						295					300					
35	Gly	Phe	Lys	Ile	His	Glu	Asn	Lys	Pro	Ser	Thr	Val	Pro	Lys	Lys	Gly	
	305					310					315					320	
40	Trp	Ile	Ala	Val	Phe	Thr	Ser	Gly	Ser	Tyr	Glu	Gln	Trp	Gly	His	Ile	
				325						330					335		
45	Gly	Ile	Val	Tyr	Asp	Gly	Gly	Asn	Thr	Ser	Thr	Phe	Thr	Ile	Leu	Glu	
			340					345						350			
50	Gln	Asn	Trp	Asn	Gly	Tyr	Ala	Asn	Lys	Lys	Pro	Thr	Lys	Arg	Val	Asp	
		355						360					365				
55	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Thr	His	Phe	Ile	Glu	Ile	Pro	Val	Lys	Ala	Gly	
	370						375					380					
60	Lys	Ala	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Pro	Thr	Pro	Asn	Thr	Gly	Trp	Lys	Thr	
	385					390					395					400	
65	Asn	Lys	Tyr	Gly	Thr	Leu	Tyr	Lys	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Phe	Thr	Pro	
				405						410					415		
70	Asn	Thr	Asp	Ile	Ile	Thr	Arg	Thr	Thr	Gly	Pro	Phe	Arg	Ser	Met	Pro	
			420						425					430			
75	Gln	Ser	Gly	Val	Leu	Lys	Ala	Gly	Gln	Thr	Ile	His	Tyr	Asp	Glu	Val	
		435						440					445				
80	Met	Lys	Gln	Asp	Gly	His	Val	Trp	Val	Gly	Tyr	Thr	Gly	Asn	Ser	Gly	
	450						455					460					

ES 2 853 327 T3

Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr
465 470 475 480

5

Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys
485

10

<210> 59
<211> 1524
<212> ADN
<213> artificial

15

<220>
<223> construcción artificial

20

<400> 59
atgagaggat cgcataccca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga 60

25

aggatggcta agactcaagc agaaataaat aaacgttttag atgcttatgc aaaaggaaca 120

30

gtagatagcc cttacagagt taaaaaagct acaagttatg acccatcatt tgggtgtaatg 180

35

gaagcaggag ccattgatgc agatggttac tatcacgctc agtgtcaaga ccttattaca 240

40

gactatgttt tatggttaac agataataaa gttagaactt ggggtaaatgc taaagaccaa 300

45

attaaacaga gttatggtac tggatttaaa atacatgaaa ataaaccttc tactgtacct 360

50

aaaaaagggt ggattgcggt atttacatcc ggtagttatg aacagtgggg tcacataggt 420

55

attgtatatg atggaggtaa tacttctaca tttactatct tagagcaaaa ctggaatggt 480

60

tatgctaata aaaaacctac aaaacgtgta gataattatt acggattaac tcacttcatt 540

65

gaaatacctg taaaagcagg aactactgtt aaaaaagaaa cagctaagaa aagcgcaagt 600

70

aaaacgcctg cacctaataaa gaaagcaaca ctaaaagttt ctaagaatga gctcatggct 660

75

aagactcaag cagaaataaa taaacgttta gatgcttatg caaaaggaac agtagatagc 720

80

ccttacagag ttaaaaaagc tacaagttat gacccatcat ttgggtgtaat ggaagcagga 780

85

gccattgatg cagatggtta ctatcacgct cagtgtcaag accttattac agactatggt 840

90

ttatggttaa cagataataa agttagaact tggggtaaatg ctaaagacca aattaaacag 900

95

agttatggta ctggatttaa aatacatgaa aataaacctt ctactgtacc taaaaaagggt 960

100

tggattgcgg tatttacatc cggtagttat gaacagtggg gtcacatagg tattgtatat 1020

105

gatggaggta atacttctac atttactatt ttagagcaaa actggaatgg ttatgctaata 1080

110

aaaaaaccta caaacgtgt agataattat tacggattaa ctcaattcat tgaaatacct 1140

115

gtaaaagcag gaactactgt taaaaaagaa acagctaaga aaagcgcaag taaaacgcct 1200

120

gcacctaaaa agaaagcaac actaaaagtt tctaagaatg gtaaatctgc aagtaaaata 1260

125

acagttggaa gtaaaagcgc ttataacctt aaatgggtcaa aaggtgctta ttttaatgcg 1320

130

aaaatcgacg gcttaggtgc tacttcagcc actagatacg gtgataatcg tactaactat 1380

135

agattcgatg ttggacaggc tgtatacgcg cctggaacat taatatatgt gtttgaaatt 1440

140

atagatgggtt ggtgtcgcat ttattggaac aatcataatg agtggatatg gcatgagaga 1500

ES 2 853 327 T3

ttgattgtga aagaagtgtt ttaa

1524

5 <210> 60
 <211> 507
 <212> PRT
 <213> artificial

10 <220>
 <223> construcción artificial
 <400> 60

15 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15

20 Gly Ile Glu Gly Arg Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg
 20 25 30

25 Leu Asp Ala Tyr Ala Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Val Lys
 35 40 45

Lys Ala Thr Ser Tyr Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala
 50 55 60

30 Ile Asp Ala Asp Gly Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr
 65 70 75 80

35 Asp Tyr Val Leu Trp Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn
 85 90 95

40 Ala Lys Asp Gln Ile Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His
 100 105 110

45 Glu Asn Lys Pro Ser Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe
 115 120 125

Thr Ser Gly Ser Tyr Glu Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp
 130 135 140

50 Gly Gly Asn Thr Ser Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly
 145 150 155 160

55 Tyr Ala Asn Lys Lys Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu
 165 170 175

60 Thr His Phe Ile Glu Ile Pro Val Lys Ala Gly Thr Thr Val Lys Lys
 180 185 190

65 Glu Thr Ala Lys Lys Ser Ala Ser Lys Thr Pro Ala Pro Lys Lys Lys
 195 200 205

Ala Thr Leu Lys Val Ser Lys Asn Glu Leu Met Ala Lys Thr Gln Ala

ES 2 853 327 T3

		210					215					220					
5		Glu 225	Ile	Asn	Lys	Arg	Leu 230	Asp	Ala	Tyr	Ala	Lys 235	Gly	Thr	Val	Asp	Ser 240
10		Pro	Tyr	Arg	Val	Lys 245	Lys	Ala	Thr	Ser	Tyr 250	Asp	Pro	Ser	Phe	Gly 255	Val
15		Met	Glu	Ala	Gly 260	Ala	Ile	Asp	Ala	Asp 265	Gly	Tyr	Tyr	His	Ala 270	Gln	Cys
20		Gln	Asp	Leu 275	Ile	Thr	Asp	Tyr	Val 280	Leu	Trp	Leu	Thr	Asp 285	Asn	Lys	Val
25		Arg	Thr 290	Trp	Gly	Asn	Ala	Lys 295	Asp	Gln	Ile	Lys	Gln 300	Ser	Tyr	Gly	Thr
30		Gly 305	Phe	Lys	Ile	His	Glu 310	Asn	Lys	Pro	Ser	Thr 315	Val	Pro	Lys	Lys	Gly 320
35		Trp	Ile	Ala	Val	Phe 325	Thr	Ser	Gly	Ser	Tyr 330	Glu	Gln	Trp	Gly	His 335	Ile
40		Gly	Ile	Val	Tyr 340	Asp	Gly	Gly	Asn	Thr 345	Ser	Thr	Phe	Thr	Ile 350	Leu	Glu
45		Gln	Asn	Trp 355	Asn	Gly	Tyr	Ala	Asn 360	Lys	Lys	Pro	Thr	Lys 365	Arg	Val	Asp
50		Asn	Tyr 370	Tyr	Gly	Leu	Thr	His 375	Phe	Ile	Glu	Ile	Pro 380	Val	Lys	Ala	Gly
55		Thr	Thr 385	Val	Lys	Lys	Glu 390	Thr	Ala	Lys	Lys	Ser 395	Ala	Ser	Lys	Thr	Pro 400
60		Ala	Pro	Lys	Lys	Lys 405	Ala	Thr	Leu	Lys	Val 410	Ser	Lys	Asn	Gly	Lys 415	Ser
65		Ala	Ser	Lys	Ile 420	Thr	Val	Gly	Ser	Lys 425	Ala	Pro	Tyr	Asn	Leu 430	Lys	Trp
70		Ser	Lys	Gly 435	Ala	Tyr	Phe	Asn 440	Ala	Lys	Ile	Asp	Gly	Leu 445	Gly	Ala	Thr
75		Ser	Ala 450	Thr	Arg	Tyr	Gly	Asp 455	Asn	Arg	Thr	Asn	Tyr 460	Arg	Phe	Asp	Val
80		Gly 465	Gln	Ala	Val	Tyr	Ala 470	Pro	Gly	Thr	Leu	Ile 475	Tyr	Val	Phe	Glu	Ile 480

ES 2 853 327 T3

Ile Asp Gly Trp Cys Arg Ile Tyr Trp Asn Asn His Asn Glu Trp Ile
485 490 495

5 Trp His Glu Arg Leu Ile Val Lys Glu Val Phe
500 505

10 <210> 61
<211> 1446
<212> ADN
<213> artificial

15 <220>
<223> construcción artificial

<400> 61
atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga 60
20 aggatgaaaa ccctgaaaca agcagagtcc tacattaaga gtaaagtaaa tacagggaact 120
gattttgatg gtttatatgg gtatcagtgt atggacttag cagtagatta tatttaccat 180
25 gtaacagatg gtaaaataag aatgtggggg aatgctaagg atgcgataaa taactctttt 240
ggtggtactg ctacggtata taaaaactac cctgctttta gacctaagta cggatgatgta 300
gtcgtatgga ctactggtaa ttttgcaact tatggtcata tcgcaatagt tactaaccct 360
30 gacccttatg gagaccttca atatgttaca gttcttgaac aaaactggaa cggtaacggg 420
atttataaaa ccgagtttagc tacaatcaga acacacgatt acacaggaat tacacatttt 480
35 attagaccta actttgctac tgaatcaagt gtaaaaaaga aagatacaaa gaaaaaacca 540
aaaccatcaa atagagatgg aataaataaa gataaaattg tataatgatag aactaatatt 600
aattacaatg agctcatgaa aaccctgaaa caagcagagt cctacattaa gagtaaagta 660
40 aatacaggaa ctgattttga tggtttatat gggatcagt gtatggactt agcagtagat 720
tatattttacc atgtaacaga tggtaaaata agaatgtggg gtaatgctaa ggatgcgata 780
45 aataactctt ttggtggtac tgctacggta tataaaaact accctgcttt tagacctaaag 840
tacggtgatg tagtcgatg gactactggt aattttgcaa cttatggtca tatcgcaata 900
gttactaacc ctgacctta tggagacctt caatatgtta cagttcttga acaaaactgg 960
50 aacggtaacg ggatttataa aaccgagtta gctacaatca gaacacacga ttacacagga 1020
attacacatt ttattagacc taactttgct actgaatcaa gtgtaaaaaa gaaagataca 1080
55 aagaaaaaac caaaaccatc aaatagagat ggaataaata aagataaaat tgtatatgat 1140
agaactaata ttaattacaa ttggaaacag aataaagatg gcatttggtg taaagctgaa 1200
catgcttcgt tcacagtgac agcaccagag ggaattatca caagatacaa aggtccttgg 1260
60 actggtcacc cacaagctgg tgtattacaa aaagggtcaaa cgattaaata tgatgagggtt 1320
caaaaatttg acggtcatgt ttgggtatcg tgggaaacgt ttgagggcga aactgtatac 1380
atgccggtac gcacatggga cgctaaaact ggtaaagttg gtaagttgtg gggcgaaatt 1440
65 aaataa 1446

ES 2 853 327 T3

5 <210> 62
 <211> 481
 <212> PRT
 <213> artificial

 <220>
 <223> construcción artificial

 10 <400> 62

 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15

 15 Gly Ile Glu Gly Arg Met Lys Thr Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile
 20 25 30

 20 Lys Ser Lys Val Asn Thr Gly Thr Asp Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr
 35 40 45

 25 Gln Cys Met Asp Leu Ala Val Asp Tyr Ile Tyr His Val Thr Asp Gly
 50 55 60

 30 Lys Ile Arg Met Trp Gly Asn Ala Lys Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe
 65 70 75 80

 Gly Gly Thr Ala Thr Val Tyr Lys Asn Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys
 85 90 95

 35 Tyr Gly Asp Val Val Val Trp Thr Thr Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly
 100 105 110

 40 His Ile Ala Ile Val Thr Asn Pro Asp Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr
 115 120 125

 45 Val Thr Val Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr
 130 135 140

 50 Glu Leu Ala Thr Ile Arg Thr His Asp Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe
 145 150 155 160

 Ile Arg Pro Asn Phe Ala Thr Glu Ser Ser Val Lys Lys Lys Asp Thr
 165 170 175

 55 Lys Lys Lys Pro Lys Pro Ser Asn Arg Asp Gly Ile Asn Lys Asp Lys
 180 185 190

 60 Ile Val Tyr Asp Arg Thr Asn Ile Asn Tyr Asn Glu Leu Met Lys Thr
 195 200 205

 65 Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn Thr Gly Thr
 210 215 220

ES 2 853 327 T3

	Asp	Phe	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Tyr	Gln	Cys	Met	Asp	Leu	Ala	Val	Asp
	225					230					235					240
5	Tyr	Ile	Tyr	His	Val	Thr	Asp	Gly	Lys	Ile	Arg	Met	Trp	Gly	Asn	Ala
					245					250					255	
10	Lys	Asp	Ala	Ile	Asn	Asn	Ser	Phe	Gly	Gly	Thr	Ala	Thr	Val	Tyr	Lys
				260					265					270		
15	Asn	Tyr	Pro	Ala	Phe	Arg	Pro	Lys	Tyr	Gly	Asp	Val	Val	Val	Trp	Thr
			275					280					285			
20	Thr	Gly	Asn	Phe	Ala	Thr	Tyr	Gly	His	Ile	Ala	Ile	Val	Thr	Asn	Pro
	290						295					300				
25	Asp	Pro	Tyr	Gly	Asp	Leu	Gln	Tyr	Val	Thr	Val	Leu	Glu	Gln	Asn	Trp
	305					310					315					320
30	Asn	Gly	Asn	Gly	Ile	Tyr	Lys	Thr	Glu	Leu	Ala	Thr	Ile	Arg	Thr	His
					325					330					335	
35	Asp	Tyr	Thr	Gly	Ile	Thr	His	Phe	Ile	Arg	Pro	Asn	Phe	Ala	Thr	Glu
				340					345					350		
40	Ser	Ser	Val	Lys	Lys	Lys	Asp	Thr	Lys	Lys	Lys	Pro	Lys	Pro	Ser	Asn
			355					360					365			
45	Arg	Asp	Gly	Ile	Asn	Lys	Asp	Lys	Ile	Val	Tyr	Asp	Arg	Thr	Asn	Ile
	370						375					380				
50	Asn	Tyr	Asn	Trp	Lys	Gln	Asn	Lys	Asp	Gly	Ile	Trp	Tyr	Lys	Ala	Glu
	385					390					395					400
55	His	Ala	Ser	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Pro	Glu	Gly	Ile	Ile	Thr	Arg	Tyr
					405					410					415	
60	Lys	Gly	Pro	Trp	Thr	Gly	His	Pro	Gln	Ala	Gly	Val	Leu	Gln	Lys	Gly
				420					425					430		
65	Gln	Thr	Ile	Lys	Tyr	Asp	Glu	Val	Gln	Lys	Phe	Asp	Gly	His	Val	Trp
			435					440					445			
70	Val	Ser	Trp	Glu	Thr	Phe	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Met	Pro	Val	Arg
	450						455					460				
75	Thr	Trp	Asp	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Val	Gly	Lys	Leu	Trp	Gly	Glu	Ile
	465					470					475					480
80	Lys															

ES 2 853 327 T3

5	<210>	63	
	<211>	1440	
	<212>	ADN	
	<213>	artificial	
	<220>		
	<223>	construcción artificial	
10	<400>	63	
	atgagaggat	cgcatcacca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
	aggatgaaaa	ccctgaaaca agcagagtcc tacattaaga gtaaagtaaa tacaggaact	120
	gattttgatg	gtttatatgg gtatcagtgt atggacttag cagtagatta tattttaccat	180
15	gtaacagatg	gtaaaataag aatgtggggg aatgctaagg atgcgataaa taactctttt	240
	ggtggtactg	ctacggtata taaaaactac cctgctttta gacctaaagta cggtgatgta	300
20	gtcgtatgga	ctactggtaa ttttgcaact tatggtcata tcgcaatagt tactaaccct	360
	gaccttatg	gagaccttca atatgttaca gttcttgaac aaaactggaa cggtaacggg	420
25	atttataaaa	ccgagttagc tacaatcaga acacacgatt acacaggaat tacacatttt	480
	attagaccta	actttgctac tgaatcaagt gtaaaaaaga aagatacaaa gaaaaaacca	540
30	aaaccatcaa	atagagatgg aataaataaa gataaaattg tataatgatag aactaatatt	600
	aattacaatg	agctcatgaa aaccctgaaa caagcagagt cctacattaa gagtaaagta	660
	aatacaggaa	ctgattttga tggtttatat gggatatcagt gtatggactt agcagtagat	720
	tatatattacc	atgtaacaga tggtaaaata agaatgtggg gtaatgctaa ggatgcgata	780
35	aataactctt	ttggtggtag tgctacggta tataaaaaact accctgcttt tagacctaa	840
	tacggtgatg	tagtcgtatg gactactggg aattttgcaa cttatgggtca tatcgcaata	900
40	gttactaacc	ctgaccttta tggagacctt caatatgtta cagttcttga acaaaactgg	960
	aacggtaacg	ggattttata aaccgagtta gctacaatca gaacacacga ttacacagga	1020
45	attacacatt	ttattagacc taactttgct actgaatcaa gtgtaaaaaa gaaagataca	1080
	aagaaaaaac	caaaaccatc aaatagagat ggaataaata aagataaaat tgtatatgat	1140
50	agaactaata	ttaattacaa ttggaaaaca aacaaatatg gcacactata taaatcagag	1200
	tcagctagct	tcacacctaa tacagatata ataacaagaa cgactgggtcc atttagaagc	1260
	atgccgcagt	caggagtctt aaaagcaggt caaacaattc attatgatga agtgatgaaa	1320
	caagacgggtc	atgtttgggt aggttatata ggtaacagtg gccaacgtat ttacttgctt	1380
55	gtaagaacat	ggaataaatc tactaatact ttaggtgttc tttggggaac tataaagtaa	1440
60	<210>	64	
	<211>	479	
	<212>	PRT	
	<213>	artificial	
65	<220>		
	<223>	construcción artificial	

ES 2 853 327 T3

<400> 64

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

ES 2 853 327 T3

	260	265	270	
5	Asn Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val Val Trp Thr 275 280 285			
10	Thr Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val Thr Asn Pro 290 295 300			
15	Asp Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu Gln Asn Trp 305 310 315 320			
20	Asn Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile Arg Thr His 325 330 335			
25	Asp Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Arg Pro Asn Phe Ala Thr Glu 340 345 350			
30	Ser Ser Val Lys Lys Lys Asp Thr Lys Lys Lys Pro Lys Pro Ser Asn 355 360 365			
35	Arg Asp Gly Ile Asn Lys Asp Lys Ile Val Tyr Asp Arg Thr Asn Ile 370 375 380			
40	Asn Tyr Asn Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu 385 390 395 400			
45	Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly 405 410 415			
50	Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr 420 425 430			
55	Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly 435 440 445			
60	Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp 450 455 460			
65	Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys 465 470 475			
	<210> 65 <211> 1446 <212> ADN <213> artificial			
	<220> <223> construcción artificial			
	<400> 65 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga 60 aggatgaaaa ccctgaaaca agcagagtcc tacattaaga gtaaagtaaa tacaggaact 120			

ES 2 853 327 T3

5 gattttgatg gtttatatgg gtatcagtgt atggacttag cagtagatta tattttaccat 180
 gtaacagatg gtaaaataag aatgtggggg aatgctaagg atgcgataaa taactctttt 240
 ggtggtactg ctacggtata taaaaactac cctgctttta gacctaagta cggtgatgta 300
 gtcgtatgga ctactggtaa ttttgcaact tatggtcata tcgcaatagt tactaaccct 360
 10 gacccttatg gagaccttca atatgttaca gttcttgaac aaaactggaa cggtaacggg 420
 atttataaaa ccgagtttagc tacaatcaga acacacgatt acacaggaat tacacatttt 480
 attagaccta actttgctac tgaatcaagt gtaaaaaaga aagatacaaa gaaaaaacca 540
 15 aaaccatcaa atagagatgg aataaataaa gataaaattg tataatgatag aactaatatt 600
 aattacaatg agctcatgaa aaccctgaaa caagcagagt cctacattaa gagtaaagta 660
 20 aatacaggaa ctgattttga tggtttatat gggtatcagt gtatggactt agcagtagat 720
 tataatttacc atgtaacaga tggtaaaata agaatgtggg gtaatgctaa ggatgcgata 780
 aataactctt ttggtggtag tgctacggta tataaaaact accctgcttt tagacctaa 840
 25 tacggtgatg tagtcgtatg gactactggg aattttgcaa cttatgggtca tatcgcaata 900
 gttactaacc ctgaccctta tggagacctt caatatgtta cagttcttga acaaaactgg 960
 30 aacggtaacg ggatttataa aaccgagtta gctacaatca gaacacacga ttacacagga 1020
 attacacatt ttattagacc taactttgct actgaatcaa gtgtaaaaaa gaaagataca 1080
 aagaaaaaac caaaaccatc aaatagagat ggaataaata aagataaaat tgtatatgat 1140
 35 agaactaata ttaattacaa tggtaaactc gcaagtaaaa taacagttgg aagtaaagcg 1200
 ccttataacc ttaaatgggc aaaaggtgct tattttaatg cgaaaatcga cggcttaggt 1260
 40 gctacttcag ccactagata cggtgataat cgtactaact atagattcga tgttggacag 1320
 gctgtatacg cgctggaac attaatatat gtgtttgaaa ttatagatgg ttggtgtcgc 1380
 45 atttattgga acaatcataa tgagtggata tggcatgaga gattgattgt gaaagaagtg 1440
 ttttaa 1446

50 <210> 66
 <211> 481
 <212> PRT
 <213> artificial

55 <220>
 <223> construcción artificial

<400> 66

60 Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15

65 Gly Ile Glu Gly Arg Met Lys Thr Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile
 20 25 30

Lys Ser Lys Val Asn Thr Gly Thr Asp Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr

ES 2 853 327 T3

		35				40						45					
5	Gln	Cys	Met	Asp	Leu	Ala	Val	Asp	Tyr	Ile	Tyr	His	Val	Thr	Asp	Gly	
	50						55					60					
10	Lys	Ile	Arg	Met	Trp	Gly	Asn	Ala	Lys	Asp	Ala	Ile	Asn	Asn	Ser	Phe	
	65					70					75					80	
15	Gly	Gly	Thr	Ala	Thr	Val	Tyr	Lys	Asn	Tyr	Pro	Ala	Phe	Arg	Pro	Lys	
					85					90					95		
20	Tyr	Gly	Asp	Val	Val	Val	Trp	Thr	Thr	Gly	Asn	Phe	Ala	Thr	Tyr	Gly	
				100					105					110			
25	His	Ile	Ala	Ile	Val	Thr	Asn	Pro	Asp	Pro	Tyr	Gly	Asp	Leu	Gln	Tyr	
			115					120					125				
30	Val	Thr	Val	Leu	Glu	Gln	Asn	Trp	Asn	Gly	Asn	Gly	Ile	Tyr	Lys	Thr	
	130						135					140					
35	Glu	Leu	Ala	Thr	Ile	Arg	Thr	His	Asp	Tyr	Thr	Gly	Ile	Thr	His	Phe	
	145					150					155					160	
40	Ile	Arg	Pro	Asn	Phe	Ala	Thr	Glu	Ser	Ser	Val	Lys	Lys	Lys	Asp	Thr	
				165						170					175		
45	Lys	Lys	Lys	Pro	Lys	Pro	Ser	Asn	Arg	Asp	Gly	Ile	Asn	Lys	Asp	Lys	
			180					185						190			
50	Ile	Val	Tyr	Asp	Arg	Thr	Asn	Ile	Asn	Tyr	Asn	Glu	Leu	Met	Lys	Thr	
		195					200						205				
55	Leu	Lys	Gln	Ala	Glu	Ser	Tyr	Ile	Lys	Ser	Lys	Val	Asn	Thr	Gly	Thr	
	210						215					220					
60	Asp	Phe	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Tyr	Gln	Cys	Met	Asp	Leu	Ala	Val	Asp	
	225					230					235					240	
65	Tyr	Ile	Tyr	His	Val	Thr	Asp	Gly	Lys	Ile	Arg	Met	Trp	Gly	Asn	Ala	
				245					250						255		
70	Lys	Asp	Ala	Ile	Asn	Asn	Ser	Phe	Gly	Gly	Thr	Ala	Thr	Val	Tyr	Lys	
			260						265					270			
75	Asn	Tyr	Pro	Ala	Phe	Arg	Pro	Lys	Tyr	Gly	Asp	Val	Val	Val	Trp	Thr	
		275						280					285				
80	Thr	Gly	Asn	Phe	Ala	Thr	Tyr	Gly	His	Ile	Ala	Ile	Val	Thr	Asn	Pro	
	290						295					300					

ES 2 853 327 T3

	Asp	Pro	Tyr	Gly	Asp	Leu	Gln	Tyr	Val	Thr	Val	Leu	Glu	Gln	Asn	Trp	
	305					310					315					320	
5	Asn	Gly	Asn	Gly	Ile	Tyr	Lys	Thr	Glu	Leu	Ala	Thr	Ile	Arg	Thr	His	
					325					330					335		
10	Asp	Tyr	Thr	Gly	Ile	Thr	His	Phe	Ile	Arg	Pro	Asn	Phe	Ala	Thr	Glu	
				340					345					350			
15	Ser	Ser	Val	Lys	Lys	Lys	Asp	Thr	Lys	Lys	Lys	Pro	Lys	Pro	Ser	Asn	
			355					360					365				
20	Arg	Asp	Gly	Ile	Asn	Lys	Asp	Lys	Ile	Val	Tyr	Asp	Arg	Thr	Asn	Ile	
	370						375					380					
25	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Ser	Ala	Ser	Lys	Ile	Thr	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	
	385					390					395					400	
30	Pro	Tyr	Asn	Leu	Lys	Trp	Ser	Lys	Gly	Ala	Tyr	Phe	Asn	Ala	Lys	Ile	
				405					410						415		
35	Asp	Gly	Leu	Gly	Ala	Thr	Ser	Ala	Thr	Arg	Tyr	Gly	Asp	Asn	Arg	Thr	
			420					425						430			
40	Asn	Tyr	Arg	Phe	Asp	Val	Gly	Gln	Ala	Val	Tyr	Ala	Pro	Gly	Thr	Leu	
		435						440					445				
45	Ile	Tyr	Val	Phe	Glu	Ile	Ile	Asp	Gly	Trp	Cys	Arg	Ile	Tyr	Trp	Asn	
	450					455						460					
50	Asn	His	Asn	Glu	Trp	Ile	Trp	His	Glu	Arg	Leu	Ile	Val	Lys	Glu	Val	
	465					470					475					480	
55	Phe																
	<210>	67															
	<211>	1278															
	<212>	ADN															
	<213>	artificial															
	<220>																
	<223>	construcción artificial															
	<400>	67															
	atgagaggat	cgcacacacca	tcaccatcac	ggatctggct	ctggatctgg	tatcgaggga											60
60	agggctgcaa	cacatgaaca	ttcagcacia	tgggtgaata	attacaaaaa	aggatatggt											120
	tacggtcctt	atccattagg	tataaatggc	ggtatgcact	acggagttga	tttttttatg											180
	aatattggaa	caccagtaaa	agctatttca	agcggaaaaa	tagttgaagc	tggttggagt											240
65	aattacggag	gaggtaatca	aataggtcct	attgaaaatg	atggagtgc	tagacaatgg											300

ES 2 853 327 T3

	tatatgcac	taagtaaata	taatgttaaa	gtaggagatt	atgtcaaagc	tggtcaaata	360									
	atcggttggt	ctggaagcac	tggttattct	acagcaccac	atttacactt	ccaaagaatg	420									
5	gttaattcat	tttcaaattc	aactgcccaa	gatccaatgc	ctttcttaaa	gagcgcagga	480									
	tatggaaaag	caggtggtac	agtaactcca	acgccgaata	caggtgagct	cgctgcaaca	540									
10	catgaacatt	cagcacaatg	gttgaataat	tacaaaaaag	gatatgggta	cggtccttat	600									
	ccattaggtg	taaatggcgg	tatgcactac	ggagttgatt	tttttatgaa	tattggaaca	660									
	ccagtaaaaag	ctattttcaag	cggaaaaata	gttgaagctg	gttggagtaa	ttacggagga	720									
15	ggtaatcaaa	taggtcttat	tgaaaatgat	ggagtgcata	gacaatggta	tatgcatcta	780									
	agtaaataata	atgttaaagt	aggagattat	gtcaaagctg	gtcaaataat	cggttggtct	840									
20	ggaagcactg	gttattctac	agcaccacat	ttacacttcc	aaagaatggt	taattcattt	900									
	tcaaattcaa	ctgcccaaga	tccaatgcct	ttcttaaaga	gcgcaggata	tggaaaagca	960									
	ggtggtacag	taactccaac	gccgaatata	ggttggaac	agaataaaga	tggcatttgg	1020									
25	tataaagctg	aacatgcttc	gttcacagtg	acagcaccag	agggaattat	cacaagatac	1080									
	aaaggtcctt	ggactgggtc	cccacaagct	ggtgtattac	aaaaagggtc	aacgattaaa	1140									
30	tatgatgagg	ttcaaaaatt	tgacgggtcat	gtttgggtat	cgtgggaaac	gtttgagggc	1200									
	gaaactgtat	acatgccggg	acgcacatgg	gacgctaaaa	ctggtaaagt	tggttaagttg	1260									
	tggggcgaaa	ttaaataa					1278									
35																
	<210> 68															
	<211> 425															
	<212> PRT															
40	<213> artificial															
	<220>															
	<223> construcción artificial															
	<400> 68															
45	Met	Arg	Gly	Ser	His	His	His	His	His	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	
	1				5					10				15		
50	Gly	Ile	Glu	Gly	Arg	Ala	Ala	Thr	His	Glu	His	Ser	Ala	Gln	Trp	Leu
				20					25					30		
55	Asn	Asn	Tyr	Lys	Lys	Gly	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Pro	Tyr	Pro	Leu	Gly	Ile
			35					40					45			
60	Asn	Gly	Gly	Met	His	Tyr	Gly	Val	Asp	Phe	Phe	Met	Asn	Ile	Gly	Thr
	50						55					60				
	Pro	Val	Lys	Ala	Ile	Ser	Ser	Gly	Lys	Ile	Val	Glu	Ala	Gly	Trp	Ser
	65					70					75				80	
65	Asn	Tyr	Gly	Gly	Gly	Asn	Gln	Ile	Gly	Leu	Ile	Glu	Asn	Asp	Gly	Val
					85					90					95	

ES 2 853 327 T3

5	His Arg Gln Trp Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly	100	105	110
10	Asp Tyr Val Lys Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly	115	120	125
15	Tyr Ser Thr Ala Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe	130	135	140
20	Ser Asn Ser Thr Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly	145	150	155
25	Tyr Gly Lys Ala Gly Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Glu	165	170	175
30	Leu Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys	180	185	190
35	Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met	195	200	205
40	His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala	210	215	220
45	Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly	225	230	235
50	Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp	245	250	255
55	Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys	260	265	270
60	Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala	275	280	285
65	Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr	290	295	300
70	Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala	305	310	315
75	Gly Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Gln Asn Lys	325	330	335
80	Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala	340	345	350
85	Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro			

ES 2 853 327 T3

	355	360	365	
5	Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val 370 375 380			
10	Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly 385 390 395 400			
15	Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys 405 410 415			
20	Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys 420 425			
25	<210> 69 <211> 1272 <212> ADN <213> artificial			
30	<220> <223> construcción artificial			
35	<400> 69 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60		
40	agggctgcaa cacatgaaca ttcagcacia tgggtgaata attacaaaaa aggatatggg	120		
45	tacggtcctt atccattagg tataaatggc ggtatgcact acggagttga tttttttatg	180		
50	aatattggaa caccagtaaa agctattttca agcggaaaaa tagttgaagc tgggtggagt	240		
55	aattacggag gaggtaatca aatagggtctt attgaaaatg atggagtgcg tagacaatgg	300		
60	tatatgcata taagtaaata taatgttaaa gtaggagatt atgtcaaagc tgggtcaaata	360		
65	atcgggttgg ctggaagcac tgggtattct acagcaccac atttacctt ccaaagaatg	420		
70	gttaattcat tttcaaattc aactgcccac gatccaatgc ctttcttaaa gagcgagga	480		
75	tatggaaaag caggtggtac agtaactcca acgccgaata caggtgagct cgctgcaaca	540		
80	catgaacatt cagcacaatg gttgaataat tacaaaaaag gatatgggta cggtccttat	600		
85	ccattaggtg taaatggcgg tatgcactac ggagttgatt tttttatgaa tattggaaca	660		
90	ccagtaaaag ctattttcaag cggaaaaata gttgaagctg gttggagtaa ttacggagga	720		
95	ggtaatcaaa taggtccttat tgaaaatgat ggagtgcata gacaatggta tatgcatcta	780		
100	agtaaataata atgttaaagt aggagattat gtcaaagctg gtcaaataat cggttgggtct	840		
105	ggaagcactg gttattctac agcaccacat ttacacttcc aaagaatggg taattcattt	900		
110	tcaaattcaa ctgcccaga tccaatgcct ttcttaaaaga gcgcaggata tggaaaagca	960		
115	ggtggtacag taactccaac gccgaatata ggttggaaaa caaacaata tggcacacta	1020		
120	tataaatcag agtcagctag cttcacacct aatacagata taataacaag aacgactggg	1080		
125	ccatttagaa gcatgccgca gtcaggagtc ttaaaagcag gtcaaacaat tcattatgat	1140		
130	gaagtgatga aacaagacgg tcatgtttgg gtaggttata caggtaacag tggccaacgt	1200		

ES 2 853 327 T3

atttacttgc ctgtaagaac atggaataaa tctactaata ctttaggtgt tctttgggga 1260

actataaagt aa 1272

5

<210> 70
<211> 423
<212> PRT
10 <213> artificial

<220>
<223> construcción artificial

15 <400> 70

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15

20 Gly Ile Glu Gly Arg Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu
20 25 30

25 Asn Asn Tyr Lys Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile
35 40 45

30 Asn Gly Gly Met His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr
50 55 60

35 Pro Val Lys Ala Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser
65 70 75 80

Asn Tyr Gly Gly Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val
85 90 95

40 His Arg Gln Trp Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly
100 105 110

45 Asp Tyr Val Lys Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly
115 120 125

50 Tyr Ser Thr Ala Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe
130 135 140

55 Ser Asn Ser Thr Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly
145 150 155 160

Tyr Gly Lys Ala Gly Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Glu
165 170 175

60 Leu Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys
180 185 190

65 Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met
195 200 205

ES 2 853 327 T3

His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala
 210 215 220
 5
 Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly
 225 230 235 240
 10
 Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp
 245 250 255
 15
 Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys
 260 265 270
 20
 Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala
 275 280 285
 25
 Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr
 290 295 300
 30
 Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala
 305 310 315 320
 35
 Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr
 340 345 350
 40
 Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser
 355 360 365
 45
 Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys
 370 375 380
 50
 Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg
 385 390 395 400
 55
 Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly
 405 410 415
 60
 Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys
 420
 <210> 71
 <211> 1278
 <212> ADN
 <213> artificial
 <220>
 <223> construcción artificial
 65
 <400> 71
 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga 60

ES 2 853 327 T3

	agggctgcaa cacatgaaca ttcagcaciaa tgggtgaata attacaaaaa aggatatggt	120
5	tacggctcctt atccattagg tataaatggc ggtatgcact acggagttga tttttttatg	180
	aattattggaa caccagtaaa agctattttca agcggaaaaa tagttgaagc tgggtggagt	240
	aattacggag gaggtaataa aatagggtcctt attgaaaatg atggagtgca tagacaatgg	300
10	tatatgcacg taagtaataa taatgttaaa gtaggagatt atgtcaaagc tgggtcaaata	360
	atcgggttggc ctggaagcac tgggtatttct acagcaccac attttacactt ccaaagaatg	420
15	gttaattcat tttcaaattc aactgcccaa gatccaatgc ctttcttaaa gagcgcagga	480
	tatggaaaag caggtggtac agtaactcca acgccgaata caggtgagct cgctgcaaca	540
	catgaacatt cagcacaatg gttgaataat taaaaaaaag gatatgggta cggtccttat	600
20	ccattaggta taaatggcgg tatgcactac ggagttgatt tttttatgaa tattggaaca	660
	ccagtaaaaag ctattttcaag cggaaaaata gttgaagctg gttggagtaa ttacggagga	720
25	ggtaatcaaa taggtccttat tgaaaatgat ggagtgcata gacaatggta tatgcatcta	780
	agtaaatata atgttaaagt aggagattat gtcaaagctg gtcaaataat cggttggtct	840
	ggaagcactg gttattctac agcaccacat ttacacttcc aaagaatggt taattcattt	900
30	tcaaatcaaa ctgcccaaga tccaatgcct ttcttaaaga gcgcaggata tggaaaagca	960
	ggtggtacag taactccaac gccgaatata ggtggtaaat ctgcaagtaa aataacagtt	1020
35	ggaagtaaaag gcgcttataa ccttaaatgg tcaaaaagggtg cttattttta tgcgaaaatc	1080
	gacggcttag gtgctacttc agccactaga tacggtgata atcggtactaa ctatagattc	1140
	gatgttggac aggcgtgtata cgcgcctgga acattaatat atgtgtttga aattatagat	1200
40	ggttgggtgtc gcattttattg gaacaatcat aatgagtgga tatggcatga gagattgatt	1260
	gtgaaagaag tgtttttaa	1278
45	<210> 72 <211> 425 <212> PRT <213> artificial	
50	<220> <223> construcción artificial <400> 72	
55	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser 1 5 10 15	
60	Gly Ile Glu Gly Arg Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu 20 25 30	
65	Asn Asn Tyr Lys Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile 35 40 45	
	Asn Gly Gly Met His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr	

ES 2 853 327 T3

		50					55					60						
5	Pro 65	Val	Lys	Ala	Ile	Ser 70	Ser	Gly	Lys	Ile	Val 75	Glu	Ala	Gly	Trp	Ser 80		
10	Asn	Tyr	Gly	Gly	Gly 85	Asn	Gln	Ile	Gly	Leu 90	Ile	Glu	Asn	Asp	Gly 95	Val		
15	His	Arg	Gln	Trp 100	Tyr	Met	His	Leu	Ser 105	Lys	Tyr	Asn	Val	Lys 110	Val	Gly		
20	Asp	Tyr	Val 115	Lys	Ala	Gly	Gln	Ile 120	Ile	Gly	Trp	Ser	Gly 125	Ser	Thr	Gly		
25	Tyr	Ser 130	Thr	Ala	Pro	His	Leu 135	His	Phe	Gln	Arg	Met 140	Val	Asn	Ser	Phe		
30	Ser 145	Asn	Ser	Thr	Ala	Gln 150	Asp	Pro	Met	Pro	Phe 155	Leu	Lys	Ser	Ala	Gly 160		
35	Tyr	Gly	Lys	Ala	Gly 165	Gly	Thr	Val	Thr	Pro 170	Thr	Pro	Asn	Thr	Gly 175	Glu		
40	Leu	Ala	Ala	Thr 180	His	Glu	His	Ser	Ala 185	Gln	Trp	Leu	Asn 190	Asn	Tyr	Lys		
45	Lys	Gly	Tyr 195	Gly	Tyr	Gly	Pro	Tyr 200	Pro	Leu	Gly	Ile	Asn 205	Gly	Gly	Met		
50	His	Tyr 210	Gly	Val	Asp	Phe	Phe 215	Met	Asn	Ile	Gly	Thr 220	Pro	Val	Lys	Ala		
55	Ile	Ser	Ser	Gly	Lys 230	Ile	Val	Glu	Ala	Gly	Trp 235	Ser	Asn	Tyr	Gly	Gly 240		
60	Gly	Asn	Gln	Ile	Gly 245	Leu	Ile	Glu	Asn	Asp 250	Gly	Val	His	Arg	Gln 255	Trp		
65	Tyr	Met	His 260	Leu	Ser	Lys	Tyr	Asn	Val 265	Lys	Val	Gly	Asp	Tyr 270	Val	Lys		
70	Ala	Gly	Gln 275	Ile	Ile	Gly	Trp	Ser 280	Gly	Ser	Thr	Gly	Tyr 285	Ser	Thr	Ala		
75	Pro	His 290	Leu	His	Phe	Gln	Arg 295	Met	Val	Asn	Ser	Phe 300	Ser	Asn	Ser	Thr		
80	Ala 305	Gln	Asp	Pro	Met	Pro 310	Phe	Leu	Lys	Ser	Ala 315	Gly	Tyr	Gly	Lys	Ala 320		

ES 2 853 327 T3

	Gly Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Gly Lys Ser Ala Ser	
	325 330 335	
5	Lys Ile Thr Val Gly Ser Lys Ala Pro Tyr Asn Leu Lys Trp Ser Lys	
	340 345 350	
10	Gly Ala Tyr Phe Asn Ala Lys Ile Asp Gly Leu Gly Ala Thr Ser Ala	
	355 360 365	
15	Thr Arg Tyr Gly Asp Asn Arg Thr Asn Tyr Arg Phe Asp Val Gly Gln	
	370 375 380	
20	Ala Val Tyr Ala Pro Gly Thr Leu Ile Tyr Val Phe Glu Ile Ile Asp	
	385 390 395 400	
25	Gly Trp Cys Arg Ile Tyr Trp Asn Asn His Asn Glu Trp Ile Trp His	
	405 410 415	
30	Glu Arg Leu Ile Val Lys Glu Val Phe	
	420 425	
35	<210> 73	
	<211> 63	
	<212> ADN	
	<213> artificial	
	<220>	
	<223> etiqueta His artificial	
	<400> 73	
	atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatctggct ctggatctgg tatcgaggga	60
40	agg	63
45	<210> 74	
	<211> 21	
	<212> PRT	
	<213> artificial	
	<220>	
	<223> etiqueta His artificial	
50	<400> 74	
55	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Gly Ser	
	1 5 10 15	
60	Gly Ile Glu Gly Arg	
	20	
65	<210> 75	
	<211> 741	
	<212> ADN	
	<213> Staphylococcus simulans	
	<400> 75	
	gctgcaacac atgaacattc agcacaatgg ttgaataatt acaaaaaagg atatggttac	60

ES 2 853 327 T3

5	ggtccttatc cattaggtat aaatggcggg atgcactacg gaggttgattt ttttatgaat	120
	attggaacac cagtaaaagc tattttcaagc ggaaaaatag ttgaagctgg ttggagtaat	180
	tacggaggag gtaatcaaat aggtcttatt gaaaatgatg gagtgcatag acaatggtat	240
10	atgcatctaa gtaaataata tgttaaagta ggagattatg tcaaagctgg tcaaataatc	300
	ggttggtctg gaagcactgg ttattctaca gcaccacatt tacacttcca aagaatggtt	360
	aattcatttt caaattcaac tgcccaagat ccaatgcctt tcttaaagag cgcaggatat	420
15	ggaaaagcag gtggtacagt aactccaacg ccgaatacag gttggaaaac aaacaaatat	480
	ggcacactat ataaatcaga gtcagctagc ttcacaccta atacagatat aataacaaga	540
	acgactggtc catttagaag catgccgcag tcaggagtct taaaagcagg tcaaacaatt	600
20	cattatgatg aagtgatgaa acaagacggg catgtttggg taggttatac aggtaacagt	660
	ggccaacgta tttacttgcc tgtaagaaca tggaataaat ctactaatac tttaggtggt	720
	ctttggggaa ctataaagtg a	741

30	<210>	76
	<211>	246
	<212>	PRT
	<213>	Staphylococcus simulans
	<400>	76

35 Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys
1 5 10 15

Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His
20 25 30

Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile
35 40 45

45 Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly
50 55 60

Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr
65 70 75 80

55 Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala
85 90 95

Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro
100 105 110

His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala
115 120 125

65
Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala Gly
130 135 140

ES 2 853 327 T3

5	Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Thr Asn Lys Tyr 145 150 155 160	
10	Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp 165 170 175	
15	Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly 180 185 190	
20	Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln 195 200 205	
25	Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile 210 215 220	
30	Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val 225 230 235 240	
35	Leu Trp Gly Thr Ile Lys 245	
40	<210> 77 <211> 2019 <212> ADN <213> artificial	
45	<220> <223> construcción artificial	
50	<400> 77 atgagaggat cgcatcacca tcaccatcac ggatccatgc aagcaaaatt aactaaaaat gagttttatag agtggttgaa aacttctgag ggaaaacaat tcaatgtgga cttatggtat ggatttcaat gctttgatta tgccaatgct ggttggaag ttttgtttg attacttcta aaaggtttag gtgcaaaaga tattccgttc gctaacaact tcgacggatt agctactgta taccaaaata caccggactt cttagcacia cctggcgaca tgggtgttatt cggtagcaac tacggtgctg gatattggtca cgttgcatgg gtaattgaag caactttaga ttacatcatt gtatatgagc agaattggct aggcggtggc tggactgacg gaatcgaaca acccggtggtg ggttgggaaa aagttacaag acgacaacat gcttatgatt tccctatgtg gtttatccgt ccgaatttta aaagttagac agcgcacga tcagttcaat ctctacaca agcacctaaa aaagaaacag ctggatccat gctaactgct attgactatc ttacgaaaaa aggttggaag atatcatctg accctcgac ttacgatggt taccctaaaa actacggcta cagaaattac catgaaaacg gcattaatta tgatgagttt tgggtgggtt atcatagagc ttttgatggt tacagtaacg aaactaacga cgtgcctgct gttactagcg gaacagttat tgaagcaaac gattacggta attttggtgg tacattcggt attagagacg ctaacgataa cgattggata	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840

ES 2 853 327 T3

	tatgggcatc tacaacgtgg ctcaatgcga tttgttgtag gcgacaaagt caatcaaggt	900
	gacattattg gtttacaagg taatagcaac tattacgaca atcctatgag tgtacattta	960
5	cattttacaat tacgccctaa agacgcaaag aaagatgaaa aatcacaagt atgtagtggt	1020
	ttggctatgg aaaaatatga cattacaaat ttaaatgcta aacaagataa atcaaagaat	1080
10	gggagcgtga aagagttgaa acatatctat tcaaaccata ttaaaggtaa caagattaca	1140
	gcacaaaaac ctagtattca aggtgtgggtc atccacaatg attatggtag tatgacacct	1200
	agtcaatact taccatgggtt atatgcacgt gagaataacg gtacacacgt taacgggttg	1260
15	gctagtgttt atgcaaatag aaacgaagtg ctttgggtatc atccgacaga ctacgtagag	1320
	tggcattgtg gtaatcaatg ggcaaagtct aacttaatcg gatttgaagt gtgtgagtcg	1380
20	tatcctggta gaatctcgga caaattattc ttagaaaatg aagaagcgac attgaaagta	1440
	gctgcggatg tgatgaagtc gtacggatta ccagttaatc gcaacactgt acgtctgcat	1500
	aacgaattct tcggaacttc ttgtccacat cgttcgtggg acttgcattg ttggcaaaggt	1560
25	gagccttaca caactactaa tattaataaa atgaaagact acttcatcaa acgcatcaaa	1620
	cattattatg acggtggaaa gctagaagta agcaaagcag caactatcaa acaatctgac	1680
30	gttaagcaag aagttaaaaa gcaagaagca aaacaaattg tgaaagcaac agattggaaa	1740
	cagaataaag atggcatttg gtataaagct gaacatgctt cgttcacagt gacagcacca	1800
	gagggaaatta tcacaagata caaaggctct tggactgggtc acccacaagc tgggtgtatta	1860
35	caaaaagggtc aaacgattaa atatgatgag gttcaaaaat ttgacgggtca tgtttgggta	1920
	tcgtgggaaa cgtttgaggg cgaaactgta tacatgccgg tacgcacatg ggacgctaaa	1980
40	actggtaaag ttggtaagtt gtggggcgaa attaaataa	2019
	<210> 78	
	<211> 672	
	<212> PRT	
45	<213> artificial	
	<220>	
	<223> construcción artificial	
50	<400> 78	
	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Gln Ala Lys	
	1 5 10 15	
55	Leu Thr Lys Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys	
	20 25 30	
60	Gln Phe Asn Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala	
	35 40 45	
65	Asn Ala Gly Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly	
	50 55 60	

ES 2 853 327 T3

	Ala	Lys	Asp	Ile	Pro	Phe	Ala	Asn	Asn	Phe	Asp	Gly	Leu	Ala	Thr	Val	
	65					70					75					80	
5	Tyr	Gln	Asn	Thr	Pro	Asp	Phe	Leu	Ala	Gln	Pro	Gly	Asp	Met	Val	Val	
					85					90					95		
10	Phe	Gly	Ser	Asn	Tyr	Gly	Ala	Gly	Tyr	Gly	His	Val	Ala	Trp	Val	Ile	
				100					105					110			
15	Glu	Ala	Thr	Leu	Asp	Tyr	Ile	Ile	Val	Tyr	Glu	Gln	Asn	Trp	Leu	Gly	
			115					120					125				
20	Gly	Gly	Trp	Thr	Asp	Gly	Ile	Glu	Gln	Pro	Gly	Trp	Gly	Trp	Glu	Lys	
		130					135					140					
25	Val	Thr	Arg	Arg	Gln	His	Ala	Tyr	Asp	Phe	Pro	Met	Trp	Phe	Ile	Arg	
	145					150					155					160	
30	Pro	Asn	Phe	Lys	Ser	Glu	Thr	Ala	Pro	Arg	Ser	Val	Gln	Ser	Pro	Thr	
				165						170					175		
35	Gln	Ala	Pro	Lys	Lys	Glu	Thr	Ala	Gly	Ser	Met	Leu	Thr	Ala	Ile	Asp	
			180						185					190			
40	Tyr	Leu	Thr	Lys	Lys	Gly	Trp	Lys	Ile	Ser	Ser	Asp	Pro	Arg	Thr	Tyr	
		195						200					205				
45	Asp	Gly	Tyr	Pro	Lys	Asn	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Asn	Tyr	His	Glu	Asn	Gly	
		210					215					220					
50	Ile	Asn	Tyr	Asp	Glu	Phe	Cys	Gly	Gly	Tyr	His	Arg	Ala	Phe	Asp	Val	
	225					230					235					240	
55	Tyr	Ser	Asn	Glu	Thr	Asn	Asp	Val	Pro	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Thr	Val	
				245					250						255		
60	Ile	Glu	Ala	Asn	Asp	Tyr	Gly	Asn	Phe	Gly	Gly	Thr	Phe	Val	Ile	Arg	
			260					265					270				
65	Asp	Ala	Asn	Asp	Asn	Asp	Trp	Ile	Tyr	Gly	His	Leu	Gln	Arg	Gly	Ser	
		275						280					285				
70	Met	Arg	Phe	Val	Val	Gly	Asp	Lys	Val	Asn	Gln	Gly	Asp	Ile	Ile	Gly	
		290					295					300					
75	Leu	Gln	Gly	Asn	Ser	Asn	Tyr	Tyr	Asp	Asn	Pro	Met	Ser	Val	His	Leu	
	305					310					315					320	
80	His	Leu	Gln	Leu	Arg	Pro	Lys	Asp	Ala	Lys	Lys	Asp	Glu	Lys	Ser	Gln	
				325						330					335		

ES 2 853 327 T3

	Val	Cys	Ser	Gly	Leu	Ala	Met	Glu	Lys	Tyr	Asp	Ile	Thr	Asn	Leu	Asn	
				340					345					350			
5	Ala	Lys	Gln	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gly	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Lys	His	
			355					360					365				
10	Ile	Tyr	Ser	Asn	His	Ile	Lys	Gly	Asn	Lys	Ile	Thr	Ala	Pro	Lys	Pro	
		370					375					380					
15	Ser	Ile	Gln	Gly	Val	Val	Ile	His	Asn	Asp	Tyr	Gly	Ser	Met	Thr	Pro	
	385					390					395					400	
20	Ser	Gln	Tyr	Leu	Pro	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Glu	Asn	Asn	Gly	Thr	His	
					405					410					415		
25	Val	Asn	Gly	Trp	Ala	Ser	Val	Tyr	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu	Val	Leu	Trp	
			420						425					430			
30	Tyr	His	Pro	Thr	Asp	Tyr	Val	Glu	Trp	His	Cys	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	
			435					440					445				
35	Asn	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly	Phe	Glu	Val	Cys	Glu	Ser	Tyr	Pro	Gly	Arg	
		450					455					460					
40	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu	Glu	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	
	465					470					475					480	
45	Ala	Ala	Asp	Val	Met	Lys	Ser	Tyr	Gly	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Asn	Thr	
					485					490					495		
50	Val	Arg	Leu	His	Asn	Glu	Phe	Phe	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Ser	
				500					505					510			
55	Trp	Asp	Leu	His	Val	Gly	Lys	Gly	Glu	Pro	Tyr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ile	
			515					520					525				
60	Asn	Lys	Met	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ile	Lys	Arg	Ile	Lys	His	Tyr	Tyr	Asp	
		530					535					540					
65	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	Ser	Asp	
	545					550					555					560	
70	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	
					565					570					575		
75	Thr	Asp	Trp	Lys	Gln	Asn	Lys	Asp	Gly	Ile	Trp	Tyr	Lys	Ala	Glu	His	
				580					585					590			
80	Ala	Ser	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Pro	Glu	Gly	Ile	Ile	Thr	Arg	Tyr	Lys	
			595					600					605				

ES 2 853 327 T3

5	Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln 610 615 620	
10	Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val 625 630 635 640	
15	Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr 645 650 655	
20	Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys 660 665 670	
25	<210> 79 <211> 2145 <212> ADN <213> artificial <220> <223> construcción artificial <400> 79	
30	atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatccaagc cacaacctaa agcagtagaa cttaaaatca tcaaagatgt ggtaaagggt tatgacctac ctaagcgtgg tagtaaccct aaaggtatag ttatacacia cgacgcaggg agcaaagggg cgactgctga agcatatcgt aacggattag taaatgcacc tttatcaaga ttagaagcgg gcattgcgca tagttacgta tcaggcaaca cagtttggca agccttagat gaatacacaag taggttggca taccgctaata caaataaggta ataaatatta ttacgggtatt gaagtatgtc aatcaatggg cgcagataac gcgacattct taaaaaatga acaggcaact ttccaagaat gcgctagatt gttgaaaaaa tggtggattac cagcaaacag aaatacaatc agattgcaca atgaatttac ttcaacatca tgccctcata gaagttcggt tttacacact ggttttgacc cagtaactcg cggctctattg ccagaagaca agcggttgca acttaaagac tactttatca agcagattag ggcgtacatg gatggtaaaa taccggttgc cactgtctct aatgagtcac gcgcttcaag taatacagtt aaaccagttg caagtgcagg atccatgcta actgctattg actatcttac gaaaaaagggt tggaataat catctgacct tcgcacttac gatggttacc ctaaaaacta cggctacaga aattaccatg aaaacggcat taattatgat gagttttgtg gtggttatca tagagctttt gatgtttaca gtaacgaaac taacgacgtg cctgctgtta ctagcggaac agttattgaa gcaaacgatt acggtaatat tggtggtaca ttcgttatta gagacgctaa cgataacgat tgatatatg ggcattctaca acgtggctca atgcgatttg ttgtaggcga caaagtcaat caaggtgaca ttattggttt acaaggtaat agcaactatt acgacaatcc tatgagtgt catttacatt tacaattacg ccctaaagac gcaaagaaag atgaaaaatc acaagtatgt agtggtttgg ctatggaaaa atatgacatt acaaatttaa atgctaaca agataaatca	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200

ES 2 853 327 T3

	aagaatggga gcgtgaaaga gttgaaacat atctattcaa accatattaa aggtaacaag	1260
	attacagcac caaacctag tattcaaggt gtggtcatcc acaatgatta tggtagtatg	1320
5	acacctagtc aatacttacc atgggtatat gcacgtgaga ataacggtac acacgttaac	1380
	ggttgggcta gtgtttatgc aatagaaac gaagtgcttt ggtatcatcc gacagactac	1440
10	gtagagtggc attgtggtaa tcaatgggca aatgctaact taatcggatt tgaagtgtgt	1500
	gagtcgtatc ctggtagaat ctcgacaaa ttattcttag aaaatgaaga agcgacattg	1560
	aaagtagctg cggatgtgat gaagtcgtac ggattaccag ttaatcgcaa cactgtacgt	1620
15	ctgcataacg aattcttcgg aacttcttgt ccacatcgtt cgtgggactt gcatgttggc	1680
	aaaggtgagc cttacacaac tactaatatt aataaaatga aagactactt catcaaacgc	1740
20	atcaaacatt attatgacgg tggaaagcta gaagtaagca aagcagcaac tatcaaacia	1800
	tctgacgtta agcaagaagt taaaaagcaa gaagcaaaac aaattgtgaa agcaacagat	1860
	tggaaacaga ataaagatgg catttggtat aaagctgaac atgcttcgtt cacagtgaca	1920
25	gcaccagagg gaattatcac aagatacaaa ggtccttggc ctggtcaccc acaagctggt	1980
	gtattacaaa aaggtcaaac gattaaatat gatgaggttc aaaaatttga cggtcatggt	2040
30	tgggtatcgt gggaaacgtt tgagggcgaa actgtataca tgccggtacg cacatgggac	2100
	gctaaaactg gtaaagttgg taagttgtgg ggcgaaatta aataa	2145
35	<210> 80 <211> 714 <212> PRT <213> artificial	
40	<220> <223> construcción artificial <400> 80	
45	Met Arg Gly Ser His His His His His Gly Ser Lys Pro Gln Pro 1 5 10 15	
50	Lys Ala Val Glu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Val Val Lys Gly Tyr Asp 20 25 30	
55	Leu Pro Lys Arg Gly Ser Asn Pro Lys Gly Ile Val Ile His Asn Asp 35 40 45	
60	Ala Gly Ser Lys Gly Ala Thr Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Gly Leu Val 50 55 60	
65	Asn Ala Pro Leu Ser Arg Leu Glu Ala Gly Ile Ala His Ser Tyr Val 65 70 75 80	
65	Ser Gly Asn Thr Val Trp Gln Ala Leu Asp Glu Ser Gln Val Gly Trp 85 90 95	

ES 2 853 327 T3

	His	Thr	Ala	Asn	Gln	Ile	Gly	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Ile	Glu	Val	
				100					105					110			
5	Cys	Gln	Ser	Met	Gly	Ala	Asp	Asn	Ala	Thr	Phe	Leu	Lys	Asn	Glu	Gln	
			115					120					125				
10	Ala	Thr	Phe	Gln	Glu	Cys	Ala	Arg	Leu	Leu	Lys	Lys	Trp	Gly	Leu	Pro	
		130					135					140					
15	Ala	Asn	Arg	Asn	Thr	Ile	Arg	Leu	His	Asn	Glu	Phe	Thr	Ser	Thr	Ser	
	145					150					155					160	
20	Cys	Pro	His	Arg	Ser	Ser	Val	Leu	His	Thr	Gly	Phe	Asp	Pro	Val	Thr	
					165					170					175		
25	Arg	Gly	Leu	Leu	Pro	Glu	Asp	Lys	Arg	Leu	Gln	Leu	Lys	Asp	Tyr	Phe	
				180					185					190			
30	Ile	Lys	Gln	Ile	Arg	Ala	Tyr	Met	Asp	Gly	Lys	Ile	Pro	Val	Ala	Thr	
			195					200					205				
35	Val	Ser	Asn	Glu	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Asn	Thr	Val	Lys	Pro	Val	Ala	
		210					215					220					
40	Ser	Ala	Gly	Ser	Met	Leu	Thr	Ala	Ile	Asp	Tyr	Leu	Thr	Lys	Lys	Gly	
	225					230					235					240	
45	Trp	Lys	Ile	Ser	Ser	Asp	Pro	Arg	Thr	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Pro	Lys	Asn	
					245					250					255		
50	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Asn	Tyr	His	Glu	Asn	Gly	Ile	Asn	Tyr	Asp	Glu	Phe	
				260					265					270			
55	Cys	Gly	Gly	Tyr	His	Arg	Ala	Phe	Asp	Val	Tyr	Ser	Asn	Glu	Thr	Asn	
			275					280					285				
60	Asp	Val	Pro	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Thr	Val	Ile	Glu	Ala	Asn	Asp	Tyr	
		290					295					300					
65	Gly	Asn	Phe	Gly	Gly	Thr	Phe	Val	Ile	Arg	Asp	Ala	Asn	Asp	Asn	Asp	
	305					310					315					320	
70	Trp	Ile	Tyr	Gly	His	Leu	Gln	Arg	Gly	Ser	Met	Arg	Phe	Val	Val	Gly	
					325					330					335		
75	Asp	Lys	Val	Asn	Gln	Gly	Asp	Ile	Ile	Gly	Leu	Gln	Gly	Asn	Ser	Asn	
				340					345					350			
80	Tyr	Tyr	Asp	Asn	Pro	Met	Ser	Val	His	Leu	His	Leu	Gln	Leu	Arg	Pro	
			355					360					365				

ES 2 853 327 T3

	Lys	Asp	Ala	Lys	Lys	Asp	Glu	Lys	Ser	Gln	Val	Cys	Ser	Gly	Leu	Ala	
	370						375					380					
5	Met	Glu	Lys	Tyr	Asp	Ile	Thr	Asn	Leu	Asn	Ala	Lys	Gln	Asp	Lys	Ser	
	385					390					395					400	
10	Lys	Asn	Gly	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Lys	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	His	Ile	
					405					410					415		
15	Lys	Gly	Asn	Lys	Ile	Thr	Ala	Pro	Lys	Pro	Ser	Ile	Gln	Gly	Val	Val	
				420					425					430			
20	Ile	His	Asn	Asp	Tyr	Gly	Ser	Met	Thr	Pro	Ser	Gln	Tyr	Leu	Pro	Trp	
			435					440					445				
25	Leu	Tyr	Ala	Arg	Glu	Asn	Asn	Gly	Thr	His	Val	Asn	Gly	Trp	Ala	Ser	
	450						455					460					
30	Val	Tyr	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu	Val	Leu	Trp	Tyr	His	Pro	Thr	Asp	Tyr	
	465					470					475					480	
35	Val	Glu	Trp	His	Cys	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Asn	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly	
					485					490					495		
40	Phe	Glu	Val	Cys	Glu	Ser	Tyr	Pro	Gly	Arg	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Phe	
				500					505					510			
45	Leu	Glu	Asn	Glu	Glu	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Ala	Asp	Val	Met	Lys	
			515					520					525				
50	Ser	Tyr	Gly	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Asn	Thr	Val	Arg	Leu	His	Asn	Glu	
	530						535					540					
55	Phe	Phe	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Ser	Trp	Asp	Leu	His	Val	Gly	
	545					550					555					560	
60	Lys	Gly	Glu	Pro	Tyr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ile	Asn	Lys	Met	Lys	Asp	Tyr	
					565					570					575		
65	Phe	Ile	Lys	Arg	Ile	Lys	His	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	
				580					585					590			
70	Ser	Lys	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	
			595					600					605				
75	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	Gln	Asn	
	610						615					620					
80	Lys	Asp	Gly	Ile	Trp	Tyr	Lys	Ala	Glu	His	Ala	Ser	Phe	Thr	Val	Thr	
	625					630					635					640	

ES 2 853 327 T3

5	Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His 645 650 655	
10	Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu 660 665 670	
15	Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu 675 680 685	
20	Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly 690 695 700	
25	Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys 705 710	
30	<210> 81 <211> 1959 <212> ADN <213> artificial <220> <223> construcción artificial	
35	<400> 81 atgagaggat cgcatacacca tcaccatcac ggatccatga aaaccctgaa acaagcagag tcctacatta agagtaaagt aaatacagga actgattttg atggtttata tgggtatcag tgtatggact tagcagtaga ttatatattac catgtaacag atggtaaaat aagaatgtgg ggtaatgcta aggatgcat aaataactct tttggtggtta ctgctacggg atataaaaac taccctgctt ttagacctaa gtacgggtgat gtagtcgtat ggactactgg taattttgca acttatgggc atatacgcaat agttactaac cctgaccctt atggagacct tcaatatggt acagttcttg aacaaaactg gaacggtaac gggattttata aaaccgagtt agctacaatc agaacacacg attacacagg aattacacat tttatttaaag acgcaaagaa agatgaaaaa tcacaagtat gtagtggttt ggctatggaa aaatatgaca ttacaaattt aaatgctaaa caagataaat caaagaatgg gagcgtgaaa gagttgaaac atatctattc aaaccatatt aaaggtaaca agattacagc accaaaacct agtattcaag gtgtgggtcat ccacaatgat tatggtagta tgacacctag tcaataactta ccatggttat atgcacgtga gaataacggg acacacgtta acggttgggc tagtggttat gcaaatagaa acgaagtgc ttggtatcat ccgacagact acgtagagtg gcattgtggg aatcaatggg caaatgctaa cttaaatcga tttgaagtgt gtgagtcgta tcctggtaga atctcggaca aattattctt agaaaatgaa gaagcgacat tgaagtagc tgcggatgtg atgaagtcgt acggattacc agttaatcgc aacactgtac gtctgcataa cgaattcttc ggaacttctt gtccacatcg ttcgtgggac ttgcatgttg gcaaaggtag gccttacaca actactaata ttaataaaat gaaagactac	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080

ES 2 853 327 T3

	ttcatcaaac gcatcaaaca ttattatgac ggtggaaagc tagaagtaag caaagcagca	1140
	actatcaaac aatctgacgt taagcaagaa gttaaaaagc aagaagcaaa acaaattgtg	1200
5	aaagcaacag atgctgcaac acatgaacat tcagcacaat ggttgaataa ttacaaaaaa	1260
	ggatatgggtt acggtcctta tccattaggt ataaatggcg gtatgcacta cggagttgat	1320
10	ttttttatga atattggaac accagtaaaa gctattttcaa gcggaaaaat agttgaagct	1380
	ggttggagta attacggagg aggtaatcaa ataggtctta ttgaaaatga tggagtgc	1440
	agacaatggt atatgcatct aagtaaatat aatgttaaag taggagatta tgtcaaagct	1500
15	ggtcaaataa tcggttggtc tggaagcact ggttattcta cagcaccaca ttacacttc	1560
	caaagaatgg ttaattcatt ttcaaattca actgcccaag atccaatgcc tttcttaaag	1620
20	agcgcaggat atggaaaagc aggtggtaca gtaactccaa cgccgaatac aggttggaaa	1680
	cagaataaag atggcatttg gtataaagct gaacatgctt cggtcacagt gacagcacca	1740
	gagggaaatta tcacaagata caaaggctct tggactggtc acccacaagc tgggtgatta	1800
25	caaaaaggtc aaacgattaa atatgatgag gttcaaaaat ttgacgggtca tgtttgggta	1860
	tcgtgggaaa cgtttgaggg cgaaactgta tacatgccgg tacgcacatg ggacgctaaa	1920
30	actggtaaag ttggtaggt gtggggcgaa attaaataa	1959
	<210> 82	
	<211> 652	
	<212> PRT	
35	<213> artificial	
	<220>	
	<223> construcción artificial	
40	<400> 82	
	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Lys Thr Leu	
	1 5 10 15	
45	Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn Thr Gly Thr Asp	
	20 25 30	
50	Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu Ala Val Asp Tyr	
	35 40 45	
55	Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp Gly Asn Ala Lys	
	50 55 60	
60	Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr Val Tyr Lys Asn	
	65 70 75 80	
	Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val Val Trp Thr Thr	
	85 90 95	
65	Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val Thr Asn Pro Asp	
	100 105 110	

ES 2 853 327 T3

5 Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu Gln Asn Trp Asn
 115 120 125
 Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile Arg Thr His Asp
 130 135 140
 10 Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Lys Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys
 145 150 155 160
 15 Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn
 165 170 175
 20 Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu
 180 185 190
 25 Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro
 195 200 205
 Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly Ser Met
 210 215 220
 30 Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn Asn Gly
 225 230 235 240
 35 Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn Glu Val
 245 250 255
 40 Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly Asn Gln
 260 265 270
 45 Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser Tyr Pro
 275 280 285
 Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala Thr Leu
 290 295 300
 50 Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val Asn Arg
 305 310 315 320
 55 Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys Pro His
 325 330 335
 60 Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr Thr Thr
 340 345 350
 65 Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys His Tyr
 355 360 365
 Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln

ES 2 853 327 T3

[illegible]

ES 2 853 327 T3

Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys
645 650

5 <210> 83
<211> 1554
<212> ADN
<213> artificial

10 <220>
<223> construcción artificial

<400> 83

15 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatcgcgtg caacacatga acattcagca 60
caatgggttga ataattacaa aaaaggatat ggttacggtc cttatccatt aggtataaat 120
ggcggtatgc actacggagt tgatTTTTTT atgaatattg gaacaccagt aaaagctatt 180

20 tcaagcggaa aaatagttga agctggttgg agtaattacg gaggaggtaa tcaaataggt 240
cttattgaaa atgatggagt gcatagacaa tggatatatgc atctaagtaa atataatggt 300
aaagtaggag attatgtcaa agctgggtcaa ataatcgggtt ggtctggaag cactgggttat 360

25 tctacagcac cacatttaca cttccaaaga atgggttaatt cattttcaaa ttcaactgcc 420
caagatccaa tgcctttctt aaagagcgca ggatatggaa aagcagggtg tacagtaact 480

30 ccaacgccga atacaggtga gctcttacgc cctaaagacg caaagaaaga tgaaaaatca 540
caagtatgta gtgggttggc tatggaaaaa tatgacatta caaatttaaa tgctaaacaa 600
gataaatcaa agaatgggag cgtgaaagag ttgaaacata tctattcaaa ccatattaaa 660

35 ggtaacaaga ttacagcacc aaaacctagt attcaagggtg tggtcattca caatgattat 720
ggtagtatga cacctagtca atacttacca tggttatatg cacgtgagaa taacgggtaca 780

40 cacgttaacg gttgggctag tgtttatgca aatagaaacg aagtgccttg gtatcatccg 840
acagactacg tagagtggca ttgtggtaat caatgggcaa atgctaactt aatcggattt 900
gaagtgtgtg agtcgtatcc tggtagaatc tcggacaaat tattcttaga aaatgaagaa 960

45 gcgacattga aagtagctgc ggatgtgatg aagtcgtacg gattaccagt taatcgcaac 1020
actgtacgtc tgcataacga attcttcgga acttcttgtc cacatcgttc gtgggacttg 1080

50 catgttggca aaggtgagcc ttacacaact actaatatta ataaaatgaa agactacttc 1140
atcaaacgca tcaaacatta ttatgacggg ggaaagctag aagtaagcaa agcagcaact 1200
atcaaacaat ctgacgttaa gcaagaagtt aaaaagcaag aagcaaaaca aattgtgaaa 1260

55 gcaacagatt ggaaacagaa taaagatggc atttggtata aagctgaaca tgcttcgttc 1320
acagtgcagc caccagaggg aattatcaca agatacaaag gtccttggaac tggtcaccca 1380

60 caagctgggtg tattacaaaa aggtcaaacg attaaatatg atgaggttca aaaatttgac 1440
ggatcatgtt gggtatcgtg ggaaacgttt gagggcgaaa ctgtatacat gccggtacgc 1500
acatgggacg ctaaaactgg taaagttggt aagttgtggg gcgaaattaa ataa 1554

65 <210> 84

ES 2 853 327 T3

<211> 517
<212> PRT
<213> artificial

5 <220>
<223> construcción artificial

<400> 84

10 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Ala Ala Thr His
1 5 10 15

15 Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys Gly Tyr Gly Tyr
20 25 30

20 Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His Tyr Gly Val Asp
35 40 45

25 Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile Ser Ser Gly Lys
50 55 60

Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly Asn Gln Ile Gly
65 70 75 80

30 Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr Met His Leu Ser
85 90 95

35 Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala Gly Gln Ile Ile
100 105 110

40 Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro His Leu His Phe
115 120 125

Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala Gln Asp Pro Met
130 135 140

45 Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala Gly Gly Thr Val Thr
145 150 155 160

50 Pro Thr Pro Asn Thr Gly Glu Leu Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys Lys
165 170 175

55 Asp Glu Lys Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp
180 185 190

60 Ile Thr Asn Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val
195 200 205

Lys Glu Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile
210 215 220

65 Thr Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr
225 230 235 240

ES 2 853 327 T3

5	Gly Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu	245	250	255
10	Asn Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg	260	265	270
15	Asn Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys	275	280	285
20	Gly Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu	290	295	300
25	Ser Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu	305	310	315
30	Ala Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro	325	330	335
35	Val Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser	340	345	350
40	Cys Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr	355	360	365
45	Thr Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile	370	375	380
50	Lys His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr	385	390	395
55	Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys	405	410	415
60	Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp	420	425	430
65	Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile	435	440	445
70	Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val	450	455	460
75	Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp	465	470	475
80	Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr	485	490	495
85	Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu			

ES 2 853 327 T3

	500	505	510
5	Trp Gly Glu Ile Lys 515		
10	<210> 85 <211> 1887 <212> ADN <213> artificial		
15	<220> <223> construcción artificial		
20	<400> 85 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatccatgc taactgctat tgactatctt 60 acgaaaaaag gttggaaaat atcatctgac cctcgactt acgatgggta ccctaaaaac 120 tacggctaca gaaattacca tgaaaacggc attaatattg atgagttttg tgggtggttat 180 catagagctt ttgatgttta cagtaacgaa actaacgacg tgacctgctgt tactagcgga 240		
25	acagttattg aagcaaacga ttacggtaat tttgggtgga cattcggtat tagagacgct 300 aacgataacg attggatata tgggcatcta caacgtggct caatgcgatt tgttgtaggc 360 gacaaagtca atcaaggtga cattatttgg ttacaaggta atagcaacta ttacgacaat 420		
30	cctatgagtg tacattttaca tttacaatta cgccctaaag acgcaaagaa agatgaaaaa 480 tcacaagtat gtagtggttt ggctatggaa aaatatgaca ttacaaattt aaatgctaaa 540		
35	caagataaat caaagaatgg gagcgtgaaa gagttgaaac atatctattc aaaccatatt 600 aaaggtaaca agattacagc accaaaacct agtattcaag gtgtgggtcat ccacaatgat 660 tatggtagta tgacacctag tcaataactta ccatgggttat atgcacgtga gaataacggg 720		
40	acacacgtta acggttgggc tagtggttat gcaaatagaa acgaagtgc ttggtatcat 780 ccgacagact acgtagagtg gcattgtggt aatcaatggg caaatgctaa cttaatcgga 840		
45	tttgaagtgt gtgagtcgta tcctggtaga atctcggaca aattattctt agaaaatgaa 900 gaagcgacat tgaaagtagc tgcggatgtg atgaagtcgt acggattacc agttaatcgc 960		
50	aacactgtac gtctgcataa cgaattcttc ggaacttctt gtccacatcg ttcgtgggac 1020 ttgcatgttg gcaaagggtga gccttacaca actactaata ttaataaaat gaaagactac 1080 ttcatcaaac gcatcaaaca ttattatgac ggtggaaagc tagaagtaag caaagcagca 1140		
55	actatcaaac aatctgacgt taagcaagaa gttaaaaagc aagaagcaaa acaaatgtgt 1200 aaagcaacag attggaaaca gaataaagat ggcatttgggt ataaagctga acatgcttcg 1260 ttcacagtga cagcaccaga gggaattatc acaagataca aaggctcctg gactgggtcac 1320		
60	ccacaagctg gtgtattaca aaaagggtcaa acgattaaat atgatgaggt tcaaaaattt 1380 gacggtcatg tttgggtatc gtgggaaacg tttgagggcg aaactgtata catgccggta 1440		
65	cgcacatggg acgctaaaac tggtaaagtt ggtaagttgt ggggcgaaat taaagagctc 1500 ggtggaaagc tagaagtaag caaagcagca actatcaaac aatctgacgt taagcaagaa 1560		

ES 2 853 327 T3

gttaaaaagc aagaagcaaa acaaatgttg aaagcaacag attggaaaca gaataaagat 1620
 5 ggcatTTGGT ataaagctga acatgcttcg ttcacagtga cagcaccaga gggaattatc 1680
 acaagataca aaggtccttg gactgggtcac ccacaagctg gtgtattaca aaaaggtcaa 1740
 acgattaaat atgatgaggt tcaaaaattt gacgggtcatg tttgggtatc gtgggaaacg 1800
 10 tttgagggcg aaactgtata catgccggta cgcacatggg acgctaaaac tggtaaagtt 1860
 ggtaagttgt ggggcgaaat taaataa 1887
 15 <210> 86
 <211> 628
 <212> PRT
 <213> artificial
 20 <220>
 <223> construcción artificial
 <400> 86
 25 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Leu Thr Ala
 1 5 10 15
 30 Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser Ser Asp Pro Arg
 20 25 30
 35 Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg Asn Tyr His Glu
 35 40 45
 40 Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr His Arg Ala Phe
 50 55 60
 45 Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala Val Thr Ser Gly
 65 70 75 80
 50 Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly Gly Thr Phe Val
 85 90 95
 55 Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp Trp Ile Tyr Gly His Leu Gln Arg
 100 105 110
 60 Gly Ser Met Arg Phe Val Val Gly Asp Lys Val Asn Gln Gly Asp Ile
 115 120 125
 65 Ile Gly Leu Gln Gly Asn Ser Asn Tyr Tyr Asp Asn Pro Met Ser Val
 130 135 140
 70 His Leu His Leu Gln Leu Arg Pro Lys Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys
 145 150 155 160
 75 Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn
 165 170 175

ES 2 853 327 T3

	Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu	
	180 185 190	
5	Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro	
	195 200 205	
10	Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly Ser Met	
	210 215 220	
15	Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn Asn Gly	
	225 230 235 240	
20	Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn Glu Val	
	245 250 255	
25	Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly Asn Gln	
	260 265 270	
30	Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser Tyr Pro	
	275 280 285	
35	Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala Thr Leu	
	290 295 300	
40	Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val Asn Arg	
	305 310 315 320	
45	Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys Pro His	
	325 330 335	
50	Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr Thr Thr	
	340 345 350	
55	Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys His Tyr	
	355 360 365	
60	Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln	
	370 375 380	
65	Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val	
	385 390 395 400	
70	Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala	
	405 410 415	
75	Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg	
	420 425 430	
80	Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys	
	435 440 445	

ES 2 853 327 T3

5	Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val 450 455 460	
10	Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val 465 470 475 480	
15	Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu 485 490 495	
20	Ile Lys Glu Leu Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile 500 505 510	
25	Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln 515 520 525	
30	Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr 530 535 540	
35	Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile 545 550 555 560	
40	Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu 565 570 575	
45	Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly 580 585 590	
50	His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met 595 600 605	
55	Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp 610 615 620	
60	Gly Glu Ile Lys 625	
65	<210> 87 <211> 1035 <212> ADN <213> artificial <220> <223> construcción artificial <400> 87 atgagaggat cgcacaccca tcaccatcac ggatccatgc taactgctat tgactatctt 60 acgaaaaaag gttggaaaat atcatctgac cctcgcaactt acgatgggta ccctaaaaac 120 tacggctaca gaaattacca tgaaaacggc attaattatg atgagttttg tgggtgggttat 180 catagagctt ttgatgttta cagtaacgaa actaacgacg tgccctgctgt tactagcgga 240	

ES 2 853 327 T3

	acagttattg aagcaaacga ttacggtaat tttggtggta cattcggtat tagagacgct	300
	aacgataacg attggatata tgggcatcta caacgtggct caatgcgatt tggtgtaggc	360
5	gacaaagtca atcaaggtga cattattggt ttacaaggta atagcaacta ttacgacaat	420
	cctatgagtg tacatttaca ttacaatta cgccctaaag acgcaaagaa agatgaaaaa	480
10	tcacaagtat gtagtggttt ggctatggaa aaatatgaca ttacaaattt aaatgctaaa	540
	caagataaat caaagaatgg gagcgtgaaa gagttgaaac atatctattc aaaccatatt	600
	aaaggtaaca agattacagc accaaaacct agtattcaag gtgagctcgg tggaaagcta	660
15	gaagtaagca aagcagcaac tatcaaacaa tctgacgtta agcaagaagt taaaaagcaa	720
	gaagcaaaac aaattgtgaa agcaacagat tggaaacaga ataaagatgg catttggtat	780
20	aaagctgaac atgcttcggt cacagtgaca gcaccagagg gaattatcac aagatacaaa	840
	ggtccttgga ctggtcaccc acaagctggt gtattacaaa aagggtcaaac gattaaatat	900
	gatgaggttc aaaaatttga cggtcatggt tgggtatcgt gggaaacggt tgagggcgaa	960
25	actgtataca tgccggtacg cacatgggac gctaaaactg gtaaagttgg taagttgtgg	1020
	ggcgaaatta aataa	1035
30	<210> 88 <211> 344 <212> PRT <213> artificial	
35	<220> <223> construcción artificial <400> 88	
40	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Leu Thr Ala 1 5 10 15	
45	Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser Ser Asp Pro Arg 20 25 30	
50	Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg Asn Tyr His Glu 35 40 45	
55	Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr His Arg Ala Phe 50 55 60	
60	Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala Val Thr Ser Gly 65 70 75 80	
65	Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly Gly Thr Phe Val 85 90 95	
70	Ile Arg Asp Ala Asn Asp Asn Asp Trp Ile Tyr Gly His Leu Gln Arg 100 105 110	

ES 2 853 327 T3

		Gly	Ser	Met	Arg	Phe	Val	Val	Gly	Asp	Lys	Val	Asn	Gln	Gly	Asp	Ile
				115					120					125			
5		Ile	Gly	Leu	Gln	Gly	Asn	Ser	Asn	Tyr	Tyr	Asp	Asn	Pro	Met	Ser	Val
		130						135					140				
10		His	Leu	His	Leu	Gln	Leu	Arg	Pro	Lys	Asp	Ala	Lys	Lys	Asp	Glu	Lys
		145					150					155					160
15		Ser	Gln	Val	Cys	Ser	Gly	Leu	Ala	Met	Glu	Lys	Tyr	Asp	Ile	Thr	Asn
						165					170					175	
20		Leu	Asn	Ala	Lys	Gln	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gly	Ser	Val	Lys	Glu	Leu
					180					185					190		
25		Lys	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	His	Ile	Lys	Gly	Asn	Lys	Ile	Thr	Ala	Pro
			195						200					205			
30		Lys	Pro	Ser	Ile	Gln	Gly	Glu	Leu	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys
			210					215					220				
35		Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln
		225					230					235					240
40		Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	Gln	Asn	Lys	Asp
					245						250					255	
45		Gly	Ile	Trp	Tyr	Lys	Ala	Glu	His	Ala	Ser	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Pro
					260					265					270		
50		Glu	Gly	Ile	Ile	Thr	Arg	Tyr	Lys	Gly	Pro	Trp	Thr	Gly	His	Pro	Gln
			275						280					285			
55		Ala	Gly	Val	Leu	Gln	Lys	Gly	Gln	Thr	Ile	Lys	Tyr	Asp	Glu	Val	Gln
			290					295					300				
60		Lys	Phe	Asp	Gly	His	Val	Trp	Val	Ser	Trp	Glu	Thr	Phe	Glu	Gly	Glu
		305					310					315					320
65		Thr	Val	Tyr	Met	Pro	Val	Arg	Thr	Trp	Asp	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Val
						325					330					335	
70		Gly	Lys	Leu	Trp	Gly	Glu	Ile	Lys								
					340												
75		<210>	89														
		<211>	2961														
		<212>	ADN														
		<213>	artificial														
80		<220>															
		<223>	construcción	artificial													

ES 2 853 327 T3

	<400> 89	
	atgagaggat cgcataccca tcaccatcac ggatccatgc taactgctat tgactatctt	60
5	acgaaaaaag gttggaaaat atcatctgac cctcgcaactt acgatgggta ccctaaaaac	120
	tacggctaca gaaattacca tgaaaacggc attaatatg atgagttttg tgggtgggtat	180
10	catagagctt ttgatgttta cagtaacgaa actaacgacg tgacctgctgt tactagcgga	240
	acagttattg aagcaaacga ttacggtaat tttgggtgga cattcggtat tagagacgct	300
	aacgataacg attggatata tgggcatcta caacgtggct caatgcgatt tgttgtaggc	360
15	gacaaagtca atcaagggtga cattattgggt ttacaaggta atagcaacta ttacgacaat	420
	cctatgagtg tacatcttaca ttacaatta cgccctaaag acgcaaagaa agatgaaaaa	480
20	tcacaagtat gtagtggttt ggctatggaa aaatatgaca ttacaaattt aaatgctaaa	540
	caagataaat caaagaatgg gagcgtgaaa gagttgaaac atatctattc aaaccatatt	600
	aaaggtaaca agattacagc accaaaacct agtattcaag gtgtgggtcat ccacaatgat	660
25	tatggtagta tgacacctag tcaataactta ccatgggttat atgcacgtga gaataacggg	720
	acacacgtta acggttgggc tagtggttat gcaaatagaa acgaagtgc ttggtatcat	780
30	ccgacagact acgtagagtg gcattgtggg aatcaatggg caaatgctaa cttaatcgga	840
	tttgaagtgt gtgagtcgta tcctggtaga atctcggaca aattattctt agaaaatgaa	900
	gaagcgacat tgaaagtagc tgcggatgtg atgaagtcgt acggattacc agttaatcgc	960
35	aacactgtac gtctgcataa cgaattcttc ggaacttctt gtccacatcg ttcgtgggac	1020
	ttgcatgttg gcaaagggtga gccttacaca actactaata ttaataaaat gaaagactac	1080
40	ttcatcaaac gcatcaaaca ttattatgac ggtggaaagc tagaagtaag caaagcagca	1140
	actatcaaac aatctgacgt taagcaagaa gttaaaaagc aagaagcaaa acaaatgtg	1200
	aaagcaacag attggaaaca gaataaagat ggcatttggg ataaagctga acatgcttcg	1260
45	ttcacagtga cagcaccaga gggaattatc acaagataca aaggtccttg gactggtcac	1320
	ccacaagctg gtgtattaca aaaagggtcaa acgattaaat atgatgaggt tcaaaaattt	1380
50	gacggtcatg tttgggtatc gtgggaaacg tttgagggcg aaactgtata catgccggta	1440
	cgcacatggg acgctaaaaac tggtaaagtt ggtaagttgt ggggcgaaat taaagagctc	1500
	atgctaactg ctattgacta tcttacgaaa aaagggttga aaatatcatc tgaccctcgc	1560
55	acttacgatg gttaccctaa aaactacggc tacagaaatt accatgaaaa cggcattaat	1620
	tatgatgagt tttgtgggtg ttatcataga gcttttgatg ttacagtaa cgaaactaac	1680
60	gacgtgcctg ctgttactag cggaacagtt attgaagcaa acgattacgg taattttggg	1740
	ggtacattcg ttattagaga cgctaacgat aacgattgga tatatgggca tctacaacgt	1800
	ggctcaatgc gatttggtgt aggcgacaaa gtcaatcaag gtgacattat tgggtttacaa	1860
65	ggtaatagca actattacga caatcctatg agtgtacatt tacatcttaca attacgcctt	1920
	aaagacgcaa agaaagatga aaaatcacaa gtatgtagtg gtttggctat ggaaaaatat	1980

ES 2 853 327 T3

5 gacattacaa attttaatgc taaacaagat aaatcaaaga atgggagcgt gaaagagttg 2040
 aacatatct attcaaacca tattaaaggt aacaagatta cagcaccaaa acctagtatt 2100
 caaggtgtgg tcatccacaa tgattatggt agtatgacac ctagtcaata cttaccatgg 2160
 ttatatgcac gtgagaataa cggtacacac gttaacggtt gggctagtgt ttatgcaaat 2220
 10 agaaacgaag tgctttggta tcatccgaca gactacgtag agtggcattg tggtaatcaa 2280
 tgggcaaatg ctaacttaat cggatttgaa gtgtgtgagt cgtatcctgg tagaatctcg 2340
 15 gacaaattat tcttagaaaa tgaagaagcg acattgaaag tagctgcgga tgtgatgaag 2400
 tcgtacggat taccagttaa tcgcaacact gtacgtctgc ataacgaatt cttcggaact 2460
 tcttgtccac atcggttcgtg ggacttgcac gttggcaaag gtgagcctta cacaactact 2520
 20 aatattaata aaatgaaaga ctacttcac aaacgcatca aacattatta tgacggtgga 2580
 aagctagaag taagcaaagc agcaactatc aaacaatctg acgttaagca agaagttaaa 2640
 25 aagcaagaag caaaacaaat tgtgaaagca acagattgga aacagaataa agatggcatt 2700
 tgggtataaag ctgaacatgc ttcggtcaca gtgacagcac cagagggaat tatcacaaga 2760
 taaaaaggtc cttggactgg tcaccacaaa gctggtgtat taaaaaagg tcaaacgatt 2820
 30 aaatatgatg aggttcaaaa atttgacggt catgtttggg tatcgtggga aacgtttgag 2880
 ggcgaaactg tatacatgcc ggtacgcaca tgggacgcta aaactggtaa agttggtaag 2940
 35 ttgtggggcg aaattaaata a 2961
 <210> 90
 <211> 986
 <212> PRT
 40 <213> artificial
 <220>
 <223> construcción artificial
 45 <400> 90
 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Leu Thr Ala
 1 5 10 15
 50 Ile Asp Tyr Leu Thr Lys Lys Gly Trp Lys Ile Ser Ser Asp Pro Arg
 20 25 30
 55 Thr Tyr Asp Gly Tyr Pro Lys Asn Tyr Gly Tyr Arg Asn Tyr His Glu
 35 40 45
 60 Asn Gly Ile Asn Tyr Asp Glu Phe Cys Gly Gly Tyr His Arg Ala Phe
 50 55 60
 65 Asp Val Tyr Ser Asn Glu Thr Asn Asp Val Pro Ala Val Thr Ser Gly
 65 70 75 80
 Thr Val Ile Glu Ala Asn Asp Tyr Gly Asn Phe Gly Gly Thr Phe Val

ES 2 853 327 T3

	85								90				95				
5	Ile	Arg	Asp	Ala 100	Asn	Asp	Asn	Asp	Trp 105	Ile	Tyr	Gly	His	Leu 110	Gln	Arg	
10	Gly	Ser	Met 115	Arg	Phe	Val	Val	Gly 120	Asp	Lys	Val	Asn	Gln 125	Gly	Asp	Ile	
15	Ile	Gly 130	Leu	Gln	Gly	Asn	Ser 135	Asn	Tyr	Tyr	Asp	Asn 140	Pro	Met	Ser	Val	
20	His 145	Leu	His	Leu	Gln	Leu 150	Arg	Pro	Lys	Asp	Ala 155	Lys	Lys	Asp	Glu	Lys 160	
25	Ser	Gln	Val	Cys	Ser 165	Gly	Leu	Ala	Met	Glu 170	Lys	Tyr	Asp	Ile	Thr 175	Asn	
30	Leu	Asn	Ala	Lys 180	Gln	Asp	Lys	Ser	Lys 185	Asn	Gly	Ser	Val	Lys 190	Glu	Leu	
35	Lys	His 195	Ile	Tyr	Ser	Asn	His	Ile 200	Lys	Gly	Asn	Lys	Ile 205	Thr	Ala	Pro	
40	Lys	Pro 210	Ser	Ile	Gln	Gly	Val 215	Val	Ile	His	Asn	Asp 220	Tyr	Gly	Ser	Met	
45	Thr 225	Pro	Ser	Gln	Tyr	Leu 230	Pro	Trp	Leu	Tyr	Ala 235	Arg	Glu	Asn	Asn	Gly 240	
50	Thr	His	Val	Asn	Gly 245	Trp	Ala	Ser	Val	Tyr 250	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu 255	Val	
55	Leu	Trp	Tyr	His 260	Pro	Thr	Asp	Tyr	Val 265	Glu	Trp	His	Cys	Gly 270	Asn	Gln	
60	Trp	Ala	Asn 275	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly 280	Phe	Glu	Val	Cys	Glu 285	Ser	Tyr	Pro	
65	Gly	Arg 290	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu 295	Phe	Leu	Glu	Asn	Glu 300	Glu	Ala	Thr	Leu	
70	Lys 305	Val	Ala	Ala	Asp	Val 310	Met	Lys	Ser	Tyr	Gly 315	Leu	Pro	Val	Asn	Arg 320	
75	Asn	Thr	Val	Arg	Leu 325	His	Asn	Glu	Phe	Phe 330	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro 335	His	
80	Arg	Ser	Trp	Asp 340	Leu	His	Val	Gly	Lys 345	Gly	Glu	Pro	Tyr	Thr 350	Thr	Thr	

ES 2 853 327 T3

	Asn	Ile	Asn	Lys	Met	Lys	Asp	Tyr	Phe	Ile	Lys	Arg	Ile	Lys	His	Tyr	
			355					360					365				
5	Tyr	Asp	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	
		370					375					380					
10	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	
	385					390					395					400	
15	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	Gln	Asn	Lys	Asp	Gly	Ile	Trp	Tyr	Lys	Ala	
					405					410					415		
20	Glu	His	Ala	Ser	Phe	Thr	Val	Thr	Ala	Pro	Glu	Gly	Ile	Ile	Thr	Arg	
				420					425					430			
25	Tyr	Lys	Gly	Pro	Trp	Thr	Gly	His	Pro	Gln	Ala	Gly	Val	Leu	Gln	Lys	
			435					440					445				
30	Gly	Gln	Thr	Ile	Lys	Tyr	Asp	Glu	Val	Gln	Lys	Phe	Asp	Gly	His	Val	
		450					455					460					
35	Trp	Val	Ser	Trp	Glu	Thr	Phe	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Met	Pro	Val	
	465					470					475					480	
40	Arg	Thr	Trp	Asp	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Val	Gly	Lys	Leu	Trp	Gly	Glu	
					485					490					495		
45	Ile	Lys	Glu	Leu	Met	Leu	Thr	Ala	Ile	Asp	Tyr	Leu	Thr	Lys	Lys	Gly	
				500					505					510			
50	Trp	Lys	Ile	Ser	Ser	Asp	Pro	Arg	Thr	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Pro	Lys	Asn	
			515					520					525				
55	Tyr	Gly	Tyr	Arg	Asn	Tyr	His	Glu	Asn	Gly	Ile	Asn	Tyr	Asp	Glu	Phe	
		530					535					540					
60	Cys	Gly	Gly	Tyr	His	Arg	Ala	Phe	Asp	Val	Tyr	Ser	Asn	Glu	Thr	Asn	
	545					550					555					560	
65	Asp	Val	Pro	Ala	Val	Thr	Ser	Gly	Thr	Val	Ile	Glu	Ala	Asn	Asp	Tyr	
					565					570					575		
70	Gly	Asn	Phe	Gly	Gly	Thr	Phe	Val	Ile	Arg	Asp	Ala	Asn	Asp	Asn	Asp	
				580					585					590			
75	Trp	Ile	Tyr	Gly	His	Leu	Gln	Arg	Gly	Ser	Met	Arg	Phe	Val	Val	Gly	
			595					600					605				
80	Asp	Lys	Val	Asn	Gln	Gly	Asp	Ile	Ile	Gly	Leu	Gln	Gly	Asn	Ser	Asn	
		610					615					620					

ES 2 853 327 T3

	Tyr	Tyr	Asp	Asn	Pro	Met	Ser	Val	His	Leu	His	Leu	Gln	Leu	Arg	Pro
	625					630					635					640
5	Lys	Asp	Ala	Lys	Lys	Asp	Glu	Lys	Ser	Gln	Val	Cys	Ser	Gly	Leu	Ala
					645					650					655	
10	Met	Glu	Lys	Tyr	Asp	Ile	Thr	Asn	Leu	Asn	Ala	Lys	Gln	Asp	Lys	Ser
				660					665					670		
15	Lys	Asn	Gly	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Lys	His	Ile	Tyr	Ser	Asn	His	Ile
			675					680					685			
20	Lys	Gly	Asn	Lys	Ile	Thr	Ala	Pro	Lys	Pro	Ser	Ile	Gln	Gly	Val	Val
		690					695					700				
25	Ile	His	Asn	Asp	Tyr	Gly	Ser	Met	Thr	Pro	Ser	Gln	Tyr	Leu	Pro	Trp
	705					710					715					720
30	Leu	Tyr	Ala	Arg	Glu	Asn	Asn	Gly	Thr	His	Val	Asn	Gly	Trp	Ala	Ser
					725					730					735	
35	Val	Tyr	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu	Val	Leu	Trp	Tyr	His	Pro	Thr	Asp	Tyr
				740					745					750		
40	Val	Glu	Trp	His	Cys	Gly	Asn	Gln	Trp	Ala	Asn	Ala	Asn	Leu	Ile	Gly
			755					760					765			
45	Phe	Glu	Val	Cys	Glu	Ser	Tyr	Pro	Gly	Arg	Ile	Ser	Asp	Lys	Leu	Phe
		770					775					780				
50	Leu	Glu	Asn	Glu	Glu	Ala	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Ala	Asp	Val	Met	Lys
	785					790					795					800
55	Ser	Tyr	Gly	Leu	Pro	Val	Asn	Arg	Asn	Thr	Val	Arg	Leu	His	Asn	Glu
					805					810					815	
60	Phe	Phe	Gly	Thr	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Ser	Trp	Asp	Leu	His	Val	Gly
				820					825					830		
65	Lys	Gly	Glu	Pro	Tyr	Thr	Thr	Thr	Asn	Ile	Asn	Lys	Met	Lys	Asp	Tyr
			835					840					845			
70	Phe	Ile	Lys	Arg	Ile	Lys	His	Tyr	Tyr	Asp	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val
		850					855					860				
75	Ser	Lys	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys
	865					870					875					880
80	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	Gln	Asn
					885					890					895	

ES 2 853 327 T3

5	Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr 900 905 910	
10	Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His 915 920 925	
15	Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu 930 935 940	
20	Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu 945 950 955 960	
25	Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly 965 970 975	
30	Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys 980 985	
35	<210> 91 <211> 1953 <212> ADN <213> artificial	
40	<220> <223> construcción artificial	
45	<400> 91 atgagaggat cgcatacaca tcaccatcac ggatccatga aaaccctgaa acaagcagag tcctacatta agagtaaagt aaatacagga actgattttg atgggtttata tgggtatcag tgtatggact tagcagtaga ttatatattac catgtaacag atgggtaaaat aagaatgtgg ggtaatgcta aggatgcat aaataactct tttggtgga ctgctacggt atataaaaac taccctgctt ttagacctaa gtacggtgat gtagtcgtat ggactactgg taattttgca acttatggtc atatcgcaat agttactaac cctgaccctt atggagacct tcaatatgtt acagttcttg aacaaaactg gaacggtaac gggattttata aaaccgagtt agctacaatc agaacacacg attacacagg aattacacat tttattaaag acgcaaagaa agatgaaaaa tcacaagtat gtagtgggtt ggctatggaa aaatatgaca ttacaaattt aaatgctaaa caagataaat caaagaatgg gagcgtgaaa gagttgaaac atatctattc aaaccatatt aaaggtaaca agattacagc accaaaacct agtattcaag gtgtgggtcat ccacaatgat tatggtagta tgacacctag tcaataactta ccatgggttat atgcacgtga gaataacggt acacacgtta acggttgggc tagtggttat gcaaatagaa acgaagtgct ttggtatcat ccgacagact acgtagagtg gcattgtggt aatcaatggg caaatgctaa cttaaatcgga tttgaagtgt gtgagtcgta tcctggtaga atctcggaca aattattctt agaaaatgaa gaagcgacat tgaaagtagc tgcggatgtg atgaagtcgt acggattacc agttaatcgc	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960

ES 2 853 327 T3

	aacactgtac gtctgcataa cgaattcttc ggaacttctt gtccacatcg ttcgtgggac	1020
	ttgcatgttg gcaaggtga gccttacaca actactaata ttaataaaat gaaagactac	1080
5	ttcatcaaac gcatcaaaca ttattatgac ggtggaaagc tagaagtaag caaagcagca	1140
	actatcaaac aatctgacgt taagcaagaa gttaaaaagc aagaagcaaa acaaattgtg	1200
10	aaagcaacag atgctgcaac acatgaacat tcagcacaat ggttgaataa ttacaaaaaa	1260
	ggatatgggt acggtcctta tccattaggt ataaatggcg gtatgcacta cggagttgat	1320
	ttttttatga atattggaac accagtaaaa gctatttcaa gcggaaaaat agttgaagct	1380
15	ggttggagta attacggagg aggtaataca ataggcttta ttgaaaatga tggagtgcat	1440
	agacaatggt atatgcatct aagtaaatat aatgttaaag taggagatta tgtcaaagct	1500
20	ggtcaaataa tcggttggtc tggaagcact ggttattcta cagcaccaca ttacacttc	1560
	caaagaatgg ttaattcatt ttcaaattca actgcccaag atccaatgcc tttcttaaag	1620
	agcgcaggat atggaaaagc aggtggtaca gtaactccaa cgccgaatac aggttggaag	1680
25	acaaacaaat atggcacact atataaatca gagtcagcta gcttcacacc taatacagat	1740
	ataataacaa gaacgactgg tccatttaga agcatgccgc agtcaggagt cttaaaagca	1800
30	ggtcaaacaa ttcattatga tgaagtgatg aaacaagacg gtcatgtttg ggtaggttat	1860
	acaggtaaca gtggccaacg tatttacttg cctgtaagaa catggaataa atctactaat	1920
	acttttagtg ttctttgggg aactataaag taa	1953
35	<210> 92	
	<211> 650	
	<212> PRT	
	<213> artificial	
40	<220>	
	<223> construcción artificial	
	<400> 92	
45	Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Met Lys Thr Leu	
	1 5 10 15	
50	Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn Thr Gly Thr Asp	
	20 25 30	
55	Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu Ala Val Asp Tyr	
	35 40 45	
60	Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp Gly Asn Ala Lys	
	50 55 60	
	Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr Val Tyr Lys Asn	
	65 70 75 80	
65	Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val Val Trp Thr Thr	
	85 90 95	

ES 2 853 327 T3

5	Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val Thr Asn Pro Asp	100	105	110
10	Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu Gln Asn Trp Asn	115	120	125
15	Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile Arg Thr His Asp	130	135	140
20	Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Lys Asp Ala Lys Lys Asp Glu Lys	145	150	155
25	Ser Gln Val Cys Ser Gly Leu Ala Met Glu Lys Tyr Asp Ile Thr Asn	165	170	175
30	Leu Asn Ala Lys Gln Asp Lys Ser Lys Asn Gly Ser Val Lys Glu Leu	180	185	190
35	Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr Ala Pro	195	200	205
40	Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly Ser Met	210	215	220
45	Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn Asn Gly	225	230	235
50	Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn Glu Val	245	250	255
55	Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly Asn Gln	260	265	270
60	Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser Tyr Pro	275	280	285
65	Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala Thr Leu	290	295	300
70	Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val Asn Arg	305	310	315
75	Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys Pro His	325	330	335
80	Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr Thr Thr	340	345	350
85	Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys His Tyr			

ES 2 853 327 T3

		355					360						365				
5	Tyr	Asp	Gly	Gly	Lys	Leu	Glu	Val	Ser	Lys	Ala	Ala	Thr	Ile	Lys	Gln	
		370					375					380					
10	Ser	Asp	Val	Lys	Gln	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	
		385				390					395					400	
15	Lys	Ala	Thr	Asp	Ala	Ala	Thr	His	Glu	His	Ser	Ala	Gln	Trp	Leu	Asn	
					405					410					415		
20	Asn	Tyr	Lys	Lys	Gly	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Pro	Tyr	Pro	Leu	Gly	Ile	Asn	
				420					425					430			
25	Gly	Gly	Met	His	Tyr	Gly	Val	Asp	Phe	Phe	Met	Asn	Ile	Gly	Thr	Pro	
			435					440					445				
30	Val	Lys	Ala	Ile	Ser	Ser	Gly	Lys	Ile	Val	Glu	Ala	Gly	Trp	Ser	Asn	
		450					455					460					
35	Tyr	Gly	Gly	Gly	Asn	Gln	Ile	Gly	Leu	Ile	Glu	Asn	Asp	Gly	Val	His	
		465				470					475					480	
40	Arg	Gln	Trp	Tyr	Met	His	Leu	Ser	Lys	Tyr	Asn	Val	Lys	Val	Gly	Asp	
					485					490					495		
45	Tyr	Val	Lys	Ala	Gly	Gln	Ile	Ile	Gly	Trp	Ser	Gly	Ser	Thr	Gly	Tyr	
				500					505					510			
50	Ser	Thr	Ala	Pro	His	Leu	His	Phe	Gln	Arg	Met	Val	Asn	Ser	Phe	Ser	
			515					520					525				
55	Asn	Ser	Thr	Ala	Gln	Asp	Pro	Met	Pro	Phe	Leu	Lys	Ser	Ala	Gly	Tyr	
		530					535					540					
60	Gly	Lys	Ala	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Pro	Thr	Pro	Asn	Thr	Gly	Trp	Lys	
		545				550					555					560	
65	Thr	Asn	Lys	Tyr	Gly	Thr	Leu	Tyr	Lys	Ser	Glu	Ser	Ala	Ser	Phe	Thr	
					565					570					575		
70	Pro	Asn	Thr	Asp	Ile	Ile	Thr	Arg	Thr	Thr	Gly	Pro	Phe	Arg	Ser	Met	
				580					585					590			
75	Pro	Gln	Ser	Gly	Val	Leu	Lys	Ala	Gly	Gln	Thr	Ile	His	Tyr	Asp	Glu	
			595					600					605				
80	Val	Met	Lys	Gln	Asp	Gly	His	Val	Trp	Val	Gly	Tyr	Thr	Gly	Asn	Ser	
		610					615					620					

ES 2 853 327 T3

Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn
625 630 635 640

5 Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys
645 650

10 <210> 93
<211> 1521
<212> ADN
<213> artificial

15 <220>
<223> construcción artificial

<400> 93
atgagaggat cgcacaccca tcaccatcac ggatccgctg caacacatga acattcagca 60
20 caatgggtga ataattacaa aaaaggatat ggttacggtc cttatccatt aggtataaat 120
ggcggatgac actacggagt tgatTTTTTT atgaatattg gaacaccagt aaaagctatt 180
tcaagcggaa aaatagttga agctgggttg agtaattacg gaggaggtaa tcaaataagg 240
25 cttattgaaa atgatggagt gcatagacaa tggatatatg atctaagtaa atataatggt 300
aaagtaggag attatgtcaa agctgggtcaa ataatacggtt ggtctggaag cactgggtat 360
30 tctacagcac cacatttaca cttccaaaga atgggttaatt cattttcaaa ttcaactgcc 420
caagatccaa tgcctttctt aaagagcgca ggatatggaa aagcaggtgg tacagtaact 480
ccaacgccga atacagggtg gaaaacaaac aaatatggca cactatataa atcagagtca 540
35 gctagcttca cacctaatac agatataata acaagaacga ctgggtccatt tagaagcatg 600
ccgcagtcag gagtcttaaa agcaggtcaa acaattcatt atgatgaagt gatgaaacaa 660
40 gacggtcatt tttgggtagg ttatacaggt aacagtggtc aacgtattta cttgcctgta 720
agaacatgga ataaatctac taatacttta ggtgttcttt ggggaactat aaaggagctc 780
gctgcaacac atgaacattc agcacaatgg ttgaataatt acaaaaaagg atatgggtac 840
45 ggtccttatt cattaggtat aaatggcggg atgcactacg gagggtgatt ttttatgaat 900
attggaacac cagtaaaagc tatttcaagc ggaaaaatag ttgaagctgg ttggagtaat 960
50 tacggaggag gtaatacaat aggtcttatt gaaaatgatg gaggatcatg acaatgggtat 1020
atgcatctaa gtaaatataa tggttaaagta ggagattatg tcaaagctgg tcaaataatc 1080
ggttgggtctg gaagcactgg ttattctaca gcaccacatt tacacttcca aagaatgggt 1140
55 aattcatttt caaattcaac tgcccaagat ccaatgcctt tcttaaagag cgcaggatat 1200
ggaaaagcag gtggtacagt aactccaacg ccgaatacag gttggaaaac aaacaaatat 1260
60 ggcacactat ataaatcaga gtcagctagc ttcacaccta atacagatat aataacaaga 1320
acgactgggc catttagaag catgccgcag tcaggagtct taaaagcagg tcaacaatt 1380
cattatgatg aagtgatgaa acaagacggg catgtttggg taggttatac aggtaacagt 1440
65 ggccaacgta ttacttgcc tgtaagaaca tggaataaat ctactaatac tttagggtgtt 1500

ES 2 853 327 T3

ctttggggaa ctataaagtg a

1521

5 <210> 94
 <211> 506
 <212> PRT
 <213> artificial

10 <220>
 <223> construcción artificial
 <400> 94

15 Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Ser Ala Ala Thr His
 1 5 10 15

20 Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys Gly Tyr Gly Tyr
 20 25 30

25 Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His Tyr Gly Val Asp
 35 40 45

30 Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile Ser Ser Gly Lys
 50 55 60

35 Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly Asn Gln Ile Gly
 65 70 75 80

40 Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr Met His Leu Ser
 85 90 95

45 Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala Gly Gln Ile Ile
 100 105 110

50 Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro His Leu His Phe
 115 120 125

55 Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala Gln Asp Pro Met
 130 135 140

60 Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Lys Ala Gly Gly Thr Val Thr
 145 150 155 160

65 Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr
 165 170 175

Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg
 180 185 190

Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala
 195 200 205

Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val
 210 215 220

ES 2 853 327 T3

5	Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val 225 230 235 240
10	Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr 245 250 255
15	Ile Lys Glu Leu Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn 260 265 270
20	Asn Tyr Lys Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn 275 280 285
25	Gly Gly Met His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro 290 295 300
30	Val Lys Ala Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn 305 310 315 320
35	Tyr Gly Gly Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His 325 330 335
40	Arg Gln Trp Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp 340 345 350
45	Tyr Val Lys Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr 355 360 365
50	Ser Thr Ala Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser 370 375 380
55	Asn Ser Thr Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr 385 390 395 400
60	Gly Lys Ala Gly Gly Thr Val Thr Pro Thr Pro Asn Thr Gly Trp Lys 405 410 415
65	Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser Phe Thr 420 425 430
	Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg Ser Met 435 440 445
	Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr Asp Glu 450 455 460
	Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly Asn Ser 465 470 475 480
	Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser Thr Asn

ES 2 853 327 T3

	485	490	495
5	Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys 500 505		
10	<210> 95 <211> 1143 <212> ADN <213> artificial		
15	<220> <223> construcción artificial		
20	<400> 95 atgagaggat cgcatcacca tcaccatcac ggatccatga gtaaaggaga agaacttttc actggagttg tcccaattct tgttgaatta gatggtgatg ttaatgggca caaattttct gtcagtggag aggggtgaagg tgatgcaaca tacggaaaac ttacccttaa atttatttgc actactggaa aactacctgt tccatggcca acacttgtca ctactttcgc gtatggtcctt caatgccttg cgagataccc agatcatatg aaacggcatg actttttcaa gagtgccatg cccgaagggt atgtacagga aagaactata tttttcaaag atgacgggaa ctacaagaca cgtgctgaag tcaagtttga aggtgatacc cttgttaata gaatcgagtt aaaaggtatt gatttttaaag aagatggaaa cattcttgga cacaaattgg aatacaacta taactcacac aatgtataca tcatggcaga caaacaaaag aatggaatca aagttaactt caaaattaga cacaacattg aagatggaag cgttcaacta gcagaccatt atcaacaaaa tactccaatt ggcgatggcc ctgtcctttt accagacaac cattacctgt ccacacaatc tgccctttcg aaagatccca acgaaaagag agaccacatg gtccttcttg agtttgtaac agctgctggg attacacatg gcatggatga actatacaaa gagctcgggtg gaaagctaga agtaagcaaa gcagcaacta tcaacaatc tgacgttaag caagaagtta aaaagcaaga agcaaaacaa attgtgaaag caacagattg gaaacagaat aaagatggca tttggtataa agctgaacat gcttcgttca cagtgcacgc accagaggga attatcacia gatacaaagg tccttggtact ggtcacccac aagctggtgt attacaaaaa ggtcaaacga ttaaataatga tgaggttcaa aaatttgacg gtcattgttg ggtatcgtgg gaaacgtttg agggcgaaac tgtatacatg ccggtacgca catgggacgc taaaactggt aaagttggta agttgtgggg cgaaattaaa taa	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140	
55			1143
60	<210> 96 <211> 380 <212> PRT <213> artificial		
65	<220> <223> construcción artificial <400> 96		

ES 2 853 327 T3

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

ES 2 853 327 T3

	Val	Lys	Lys	Gln	Glu	Ala	Lys	Gln	Ile	Val	Lys	Ala	Thr	Asp	Trp	Lys	
			275					280					285				
5	Gln	Asn	Lys	Asp	Gly	Ile	Trp	Tyr	Lys	Ala	Glu	His	Ala	Ser	Phe	Thr	
		290					295					300					
10	Val	Thr	Ala	Pro	Glu	Gly	Ile	Ile	Thr	Arg	Tyr	Lys	Gly	Pro	Trp	Thr	
	305					310					315					320	
15	Gly	His	Pro	Gln	Ala	Gly	Val	Leu	Gln	Lys	Gly	Gln	Thr	Ile	Lys	Tyr	
				325						330					335		
20	Asp	Glu	Val	Gln	Lys	Phe	Asp	Gly	His	Val	Trp	Val	Ser	Trp	Glu	Thr	
			340						345					350			
25	Phe	Glu	Gly	Glu	Thr	Val	Tyr	Met	Pro	Val	Arg	Thr	Trp	Asp	Ala	Lys	
		355						360					365				
30	Thr	Gly	Lys	Val	Gly	Lys	Leu	Trp	Gly	Glu	Ile	Lys					
	370						375					380					
35	<210>	97															
	<211>	516															
	<212>	ADN															
	<213>	Bacteriófago phi 11 de Staphylococcus															
40	<400>	97															
	atgcaagcaa	aattaactaa	aatgagttt	atagagtgg	tgaaaacttc	tgagggaaaa										60	
	caattcaatg	tggacttatg	gtatggattt	caatgctttg	attatgcaa	tgctggttgg										120	
45	aaagttttgt	ttggattact	tctaaaaggt	ttaggtgcaa	aagatattcc	gttcgctaac										180	
	aacttcgacg	gattagctac	tgtataccaa	aatacaccgg	acttcttagc	acaacctggc										240	
50	gacatgggtg	tattcggtag	caactacggt	gctggatatg	gtcacgttgc	atgggtaatt										300	
	gaagcaactt	tagattacat	cattgtatat	gagcagaatt	ggctaggcgg	tggtctggact										360	
	gacggaatcg	aacaaccggg	ctgggggttg	gaaaaagtta	caagacgaca	acatgcttat										420	
55	gatttcoccta	tgtggtttat	ccgtccgaat	tttaaaagtg	agacagcgcc	acgatcagtt										480	
	caatctccta	cacaagcacc	taaaaaagaa	acagct												516	
60	<210>	98															
	<211>	158															
	<212>	PRT															
	<213>	Bacteriófago phi 11 de Staphylococcus															
65	<400>	98															
	Met	Ser	Ile	Ile	Met	Glu	Val	Ala	Thr	Met	Gln	Ala	Lys	Leu	Thr	Lys	
	1				5					10					15		
70	Asn	Glu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Thr	Ser	Glu	Gly	Lys	Gln	Phe	Asn	
				20					25					30			

ES 2 853 327 T3

5	Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly 35 40 45	
10	Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp 50 55 60	
15	Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn 65 70 75 80	
20	Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser 85 90 95	
25	Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr 100 105 110	
30	Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp 115 120 125	
35	Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg 130 135 140	
40	Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro 145 150 155	
45	<210> 99 <211> 642 <212> ADN <213> Bacteriófago phi 11 de Staphylococcus	
50	<400> 99 aagccacaac ctaaagcagt agaacttaaa atcatcaaag atgtgggttaa aggttatgac ctacctaagc gtggtagtaa ccctaaaggt atagttatac acaacgacgc agggagcaaa ggggcgactg ctgaagcata tcgtaacgga ttagtaaattg cacctttatc aagattagaa gcgggcattg cgcatagtta cgtatcaggc aacacagttt ggcaagcctt agatgaatca caagtaggtt ggcataccgc taatcaaata ggtaataaat attattacgg tattgaagta tgtcaatcaa tgggcgcgaga taacgcgaca ttcttaaaaa atgaacaggc aactttccaa gaatgcgcta gattgttgaa aaaatgggga ttaccagcaa acagaaatac aatcagattg cacaatgaat ttacttcaac atcatgccct catagaagtt cggtttttaca cactggtttt gaccagtaaa ctcgcgggtct attgccagaa gacaagcggg tgcaacttaa agactacttt atcaagcaga ttagggcgta catggatggg aaaataccgg ttgccactgt ctctaagag tcaagcgctt caagtaatac agttaaacca gttgcaagtg ca	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 642
65	<210> 100 <211> 163 <212> PRT <213> Bacteriófago phi 11 de Staphylococcus	

ES 2 853 327 T3

<400> 100

5	Asn Pro Lys Gly Ile Val Ile His Asn Asp Ala Gly Ser Lys Gly Ala	1 5 10 15
10	Thr Ala Glu Ala Tyr Arg Asn Gly Leu Val Asn Ala Pro Leu Ser Arg	20 25 30
15	Leu Glu Ala Gly Ile Ala His Ser Tyr Val Ser Gly Asn Thr Val Trp	35 40 45
20	Gln Ala Leu Asp Glu Ser Gln Val Gly Trp His Thr Ala Asn Gln Ile	50 55 60
25	Gly Asn Lys Tyr Tyr Tyr Gly Ile Glu Val Cys Gln Ser Met Gly Ala	65 70 75 80
30	Asp Asn Ala Thr Phe Leu Lys Asn Glu Gln Ala Thr Phe Gln Glu Cys	85 90 95
35	Ala Arg Leu Leu Lys Lys Trp Gly Leu Pro Ala Asn Arg Asn Thr Ile	100 105 110
40	Arg Leu His Asn Glu Phe Thr Ser Thr Ser Cys Pro His Arg Ser Ser	115 120 125
45	Val Leu His Thr Gly Phe Asp Pro Val Thr Arg Gly Leu Leu Pro Glu	130 135 140
	Asp Lys Arg Leu Gln Leu Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Gln Ile Arg Ala	145 150 155 160
	Tyr Met Asp	

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un primer y un segundo compuesto, donde dicho primer compuesto es un corticosteroide y dicho segundo compuesto comprende al menos un dominio de unión a la pared celular que se une específicamente a la pared celular de peptidoglicano de una célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva y donde dicho segundo compuesto es un polipéptido que tiene al menos un 80 % de identidad con la SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 98 o 100; y/o dicho dominio de unión a la pared celular tiene al menos un 80 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 4, 6 u 8; y/o donde dicho uno o más dominios activos enzimáticos tiene al menos un 80 % de identidad con cualquiera de las SEQ ID NO: 10, 12, 14, 16, 18, 98 o 100.
2. Kit de partes que comprende:
 - a) un primer frasco con una primera composición que comprende un primer compuesto como se define en la reivindicación 1; y
 - b) un segundo frasco con una segunda composición que comprende un segundo compuesto como se define en la reivindicación 1; y, opcionalmente,
 - c) instrucciones de uso, que comprenden preferiblemente un régimen de dosificación.
3. Composición según la reivindicación 1 para usar en un método de tratamiento, que comprende la administración secuencial o simultánea de dichos compuestos primero y segundo.
4. Composición para el uso según la reivindicación 3, para usar en la prevención, el retraso y/o la curación de la dermatitis o el eccema.
5. Composición y/o kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho segundo compuesto comprende uno o más dominios activos enzimáticos que muestran especificidad de enlace diana.
6. Composición y/o kit de partes según la reivindicación 5, donde dicho enlace diana es un enlace esencial en una capa de peptidoglicano de dicha célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva.
7. Composición y/o kit de partes según la reivindicación 5 y/o 6, donde dicho uno o más dominios activos enzimáticos se selecciona o es una combinación de un dominio del grupo consistente en un dominio de amidohidrolasa/peptidasa dependiente de cisteína e histidina, un dominio de endopeptidasa, un dominio de amidasa y un dominio de glicosilhidrolasa.
8. Composición y/o kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha célula bacteriana, preferiblemente una célula bacteriana gram positiva es un *Staphylococcus*.
9. Composición y/o kit de partes según la reivindicación 8, donde dicho dominio de unión a la pared celular se origina o es un homólogo de una endolisina de fago de *Staphylococcus* y/o una lisostafina de *S. simulans* y/o una bacteriocina ALE-1 de *S. capitis*.
10. Composición y/o kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho segundo compuesto es un bacteriófago de origen natural o mutante, una endolisina de origen natural o un polipéptido mutante.
11. Composición y/o kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 8-10, donde dicho segundo compuesto es un polipéptido recombinante que comprende una multiplicidad de dichos uno o más dominios activos enzimáticos que muestran especificidad de enlace diana.