



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 098**

51 Int. Cl.:

A61K 39/245 (2006.01)

C12N 7/01 (2006.01)

C12N 5/00 (2006.01)

C07K 1/00 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

C07K 14/03 (2006.01)

C12N 15/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97915994 .4**

86 Fecha de presentación : **14.02.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0910406**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.1999**

54 Título: **Virus del herpes canino recombinantes.**

30 Prioridad: **15.02.1996 US 602010**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es: **Merial Limited**
P.O. Box 327, Sandringham House
Sandringham Avenue, Harlow Business Park
Harlow, Essex CM19 5QA, GB

72 Inventor/es: **Haanes, Elizabeth, J. y**
Frank, Rexann, A.

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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

Virus del herpes canino recombinantes.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a moléculas de ácidos nucleicos de CHV novedosas, a proteínas codificadas por dichas moléculas de ácidos nucleicos, y a la utilización de dichas moléculas de ácidos nucleicos para insertar moléculas de ácidos nucleicos heterólogos en genomas de CHV.

La presente invención también se refiere a moléculas de ácidos nucleicos de virus del herpes canino (CHV) aisladas que comprenden genomas de CHV recombinantes, incluyendo aquellos que contienen moléculas de ácidos nucleicos heterólogos. La presente invención también se refiere a la utilización de dichos genomas y virus en un conjunto de aplicaciones, incluyendo composiciones terapéuticas para proteger a animales de la enfermedad.

15 **Antecedentes de la invención**

Los perros y otros cánidos están afectados por un conjunto de enfermedades contra las cuales sería deseable desarrollar vacunas protectoras. Las vacunas vivas, y particularmente las vacunas de vectores virales vivos, son candidatos de vectores para vacunas atractivos, ya que parecen estar asociados con una inmunidad de duración más larga que las vacunas de virus inactivados o vacunas de subunidades. Sin embargo, una desventaja de las vacunas vivas ha sido que las cepas de virus atenuados frecuentemente se reversionan a virulencia. Otra desventaja ha sido el rango de huéspedes de un conjunto de vacunas virales. En un intento por liberar los genes a un animal se han manipulado genéticamente diversos sistemas virales y bacterianos, tales como poxvirus, adenovirus, *Salmonella*, y BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), para generar vectores que contienen genes de antígenos heterólogos con el fin de inmunizar un huésped con una vacuna en la que los antígenos se presentan en una configuración "viva". Ver, por ejemplo, los siguientes dos artículos de revisión: Esposito y otros, páginas 195-247, 1989, *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, Vol. 33; Dougan y otros, páginas 271-300, 1989, *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, Vol. 33.

Se han desarrollado varias vacunas del virus del herpes, tales como las basadas en el virus del herpes bovino (BHV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV), virus del herpes equino (EHV), virus del herpes felino (FHV), virus del herpes simplex (HSV), virus de la enfermedad de Marek (MDV), virus pseudorábica (PRV), virus del herpes de pavo (HVT), y virus varicela zóster (VZV) y varias han demostrado por lo menos cierta eficacia como vacunas contra el virus *per se* o como vectores que transportan otros genes en ciertas indicaciones. Sin embargo, los virus de herpes indicados también tienen la desventaja de que incluso si están atenuados, están sometidos a reversión.

La infección por el virus del herpes canino (CHV) es una infección relativamente benigna excepto en cachorros recién nacidos. Se han descrito algunas vacunas para proteger contra la infección de CHV que incluyen una vacuna para CHV variante de placas pequeñas descrita en la Patente U.S.A. No. 4.213.965 por Carmichael, concedida el 22 de julio de 1980. Las secuencias de nucleótidos de genes de CHV que codifican homólogos de gB, gC, gD y UL45 se han descrito por Limbach y otros, 1994, *J. Gen. Virol.* 75, 2029-2039, pero estas proteínas aunque se propusieron como vacunas candidatas contra CHV, no se probaron como tales por Limbach y otros, *ibid.* Además, la secuencia de nucleótidos completa del gen de la timidina quinasa (tk) de CHV fue descrita por Remond y otros, 1995, *Virus Res.*, 39, 341-354. Más recientemente, Remond y otros, 1996, *J. Genom. Virol.*, 77, 37-48 describieron un mapa de restricción del genoma de CHV, así como un número de secuencias incompletas pequeñas de los extremos de varios fragmentos de restricción. Estas secuencias pequeñas se utilizaron para deducir la colocación de ciertos genes en el genoma de CHV.

Los inventores desconocen que haya algún documento que describa la utilización de CHV como vector de vacuna, ya sea con respecto a la inactivación de genes en el genoma de CHV utilizando técnicas de ADN recombinantes, y/o a la liberación de compuestos protectores para un cánido, a pesar de la necesidad de desarrollar sistemas de liberación seguros y eficaces para proteger cánidos, y especialmente perros, de la enfermedad. Dos Patentes U.S.A. (es decir la Patente U.S.A. No. 5.266.489 de Rey-Senelonge y otros, concedida el 30 de noviembre de 1993; y la Patente U.S.A. No. 5.223.424 de Cochran y otros, concedida el 29 de junio de 1993) como mucho especulan sobre la inserción de genes en cierto loci de CHV, pero ninguna reivindica vectores o vacunas de CHV, ni proporciona datos que soporten dichas especulaciones. La Patente U.S.A. 5.266.489, *ibid.*, reivindicaba HVT que tienen un gen exógeno insertado en el gen de la subunidad pequeña en la ribonucleótido reductasa (RR) del genoma de HVT, pero también describía sin soporte la inserción de genes exógenos en los genes de las subunidades pequeñas en RR de BHV, CHV, CMV, virus del herpes de pato, EBV, EHV, FHV, HSV, PRV y VZV. Los presentes inventores, sin embargo, han demostrado la inexactitud de esta descripción ya que los presentes inventores han observado, y descrito en la presente solicitud, que el genoma de CHV carece del gen de subunidad pequeña en RR. Es decir, el gen de subunidad pequeña en RR de CHV no existe para proporcionar una diana para la inserción de genes exógenos. Este resultado se verificó de forma similar por Remond y otros, 1996, *ibid.*

La Patente U.S.A. 5.223.424, *ibid.*, reivindicaba construcciones de PRV híbridas específicas que tenían delecciones en las regiones de TK, repetición y/o gX y secuencias heterólogas insertadas en las regiones de repetición y/o gX, pero también proponía sin datos la capacidad de insertar genes exógenos en la región de repetición del genoma de CHV, incluso cuando ese genoma aún no se había mapeado. También se describían ciertas construcciones de BHV y HVT y

propuestas, sin datos, para eliminar e insertar genes en otros virus de herpes, tales como EHV y FHV, HSV y MDV. También debe indicarse que la solicitud de patente (ahora Patente U.S.A. 5.273.876 de Hock y otros, concedida el 28 de diciembre de 1993) que se presentó significativamente después de la Patente U.S.A. 5.223.424, *ibid.*, y que comparte dos inventores con la Patente U.S.A. 5.223.424, *ibid.*, afirma en la columna 2, líneas 57-61, “Entre los virus de herpes, se han diseñado sólo cuatro virus de herpes (herpes simples de humanos, herpes saimiri de monos, virus pseudorábica y virus varicela zóster) para que tenga secuencias de ADN exógenas previas a esta descripción”, indicando de esta manera la falta de vectores de CHV o un conjunto de otros virus de herpes.

De este modo, existe la necesidad de procedimientos nuevos y mejorados de vacunar cánidos para protegerlos de enfermedades, tales como las provocadas por trastornos genéticos o metabólicos, así como las provocadas por agentes infecciosos, tales como parásitos de protozoos, parásitos de platelmintos, ectoparásitos, hongos, bacterias y virus.

Descripción resumida de la invención

La presente invención se refiere a una proteína o molécula de ácidos nucleicos de CHV aisladas, tal y como se define en las reivindicaciones y composiciones de las mismas para proteger a animales de la enfermedad utilizando un virus o genoma de un virus recombinante. Cuando se administra un CHV recombinante de la presente invención a un animal, el virus es capaz de infectar células del animal. Las células infectadas con capaces de expresar secuencias de ácidos nucleicos presentes en el genoma de CHV recombinante para producir compuestos protectores, tales como proteínas y ARNs, capaces de proteger al animal de una conjunto de enfermedades. Utilizando procedimientos conocidos en la presente invención, se pueden generar vacunas que son capaces de proteger a un animal de cualquier enfermedad para la que se puede producir un compuesto protector. Por lo tanto, la presente invención tiene un alcance extremadamente amplio e incluye una gran variedad de vacunas que tienen una variedad de aplicaciones.

La presente invención incluye una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante. La presente invención también incluye genomas de CHV recombinante. En una realización, el CHV recombinante tiene un gen inactivo en su genoma, con un CHV recombinante preferido en esta realización siendo un CHV negativo de CdUTPasa, un CHV negativo de CgC, un CHV negativo de CgE, un CHV negativo de CgG, un CHV negativo de CgI, un CHV negativo de CPK, un CHV negativo de CTK, un CHV negativo de CIR6, un CHV negativo de CUS2, un CHV negativo de CUS9, un CHV negativo de CUL49, un CHV negativo de CUL51, un CHV negativo de CUL45, un CHV negativo de CgD, un CHV negativo de CgB, un CHV negativo de CUL48, un CHV negativo de CUL52, un CHV negativo de CgL, un CHV negativo de CUL49.5, un CHV negativo de CICIP0, un CHV negativo de CICIP4, y/o un CHV negativo de CUS8.5. En el caso del CHV negativo de CUS8.5, un CHV negativo de CUS8.5 se refiere a un CHV en el que el marco de lectura abierto de CUS8.5 está interrumpido.

La presente invención también incluye una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que comprende una molécula de ácidos nucleicos heteróloga, que preferiblemente codifica un compuesto protector que protege a un cánido de la enfermedad. Dicha molécula de ácidos nucleicos heteróloga se puede localizar en un gen esencial, un gen no esencial y/o en una región intergénica. La inserción de un ácido nucleico heterólogo en un genoma de CHV puede, pero no necesariamente, inactivar un gen en ese genoma. También se incluyen en la presente invención procedimientos para producir un CHV recombinante y un genoma de CHV recombinante, así como una línea celular canina que complementa un defecto esencial para la reproducción de CHV *in vitro*.

Una realización de la presente invención es un procedimiento para incrementar la eficacia de formación de placas de CHV recombinante. Dicho procedimiento puede incluir las etapas de introducir un genoma de CHV recombinante en una célula canina que expresa el factor de transducción alfa de CHV y cultivar la célula para producir CHV recombinante. En otra realización, el procedimiento incluye las etapas de reintroducir un genoma de CHV recombinante y un gen del factor de transducción alfa de CHV en una célula canina y cultivar la célula para producir CHV recombinante. La presente invención también incluye una línea celular canina que comprende un gen del factor de transducción alfa de CHV.

Una realización de la presente invención es una composición terapéutica que comprende una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada tal y como se describe en la presente invención. Los animales se pueden proteger de la enfermedad mediante la administración de dicha composición terapéutica al animal.

La presente invención también incluye una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que consiste en:

(a) una secuencia de ácidos nucleicos que es cualquiera de

un gen de CdUTPasa, SEC ID No: 13, 15, 77 ó 79,

un gen de CgE, SEC ID No: 51 ó 57,

un gen de CgG, SEC ID No: 1, 9, ó 51,

ES 2 281 098 T3

un gen de CgI, SEC ID No: 29, 32, 51 ó 55,
un gen de CPK, SEC ID No: 1, 7 ó 51,
5 un gen de CUS2, SEC ID No: 2, 5 ó 52,
un gen de CUS9, SEC ID No: 17, 20, 51 ó 61,
un gen de CUL49, SEC ID No: 65, 78 ó 83,
10 un gen de CUL51, SEC ID No: 14, 33, ó 78,
un gen de CgL, SEC ID No: 74 ó 75,
15 un gen de CUL48.5, SEC ID No: 78 ó 81,
un marco de lectura abierto de CUL8.5, SEC ID No: 51 ó 59,
SEC ID No: 3, SEC ID No: 19, SEC ID No: 31 y SEC ID No: 73; o

20 (b) una secuencia de ácidos nucleicos que es totalmente complementaria con la secuencia de ácidos nucleicos de (a); o una secuencia de ácidos nucleicos que es por lo menos un 80% idéntica a una secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de las SEC ID Nos: 1 a 3, 51, 52, 63, 64, 67, 69 a 71 y 85 a 87, y complementos de dichas secuencias de ácidos nucleicos; o una secuencia de ácidos nucleicos que es por lo menos un 80% idéntica a una secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de las SEC ID Nos: 5, 7, 9, 13 a 15, 17, 19, 20, 29, 31 a 33, 55, 57, 59, 61, 65, 73 a 75, 77 a 79, 81 y 83, y complementos de dichas secuencias de ácidos nucleicos; o una secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de las SEC ID Nos: 1 a 3, 5, 7, 9, 13 a 15, 17, 19, 20, 29, 31 a 33, 51, 52, 55, 57, 59, 61, 65, 73 a 75, 77 a 79, 81 y 83, y complementos de dichas secuencias de ácidos nucleicos; o aquella que es una variante alélica de una molécula de ácidos nucleicos de CHV que consiste en cualquiera de dichas secuencias de ácidos nucleicos; o

30 que codifica:

(a) una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID Nos: 4, 6, 8, 10, 16, 18, 30, 34, 56, 58, 60, 62, 66, 76, 80, 82 y 84; o

35 (b) una proteína codificada por una variante alélica de una molécula de ácidos nucleicos de CHV que codifica una proteína según (a). La presente invención también incluye proteínas de HCV codificadas por dichas moléculas de ácidos nucleicos de CHV y anticuerpos que selectivamente se unen a dichas proteínas de CHV, así como procedimientos para producir dichas moléculas de ácidos nucleicos de CHV, moléculas recombinantes, virus recombinantes, 40 células recombinantes, proteínas de CHV y anticuerpos. También se incluyen en la presente invención composiciones terapéuticas que incluyen dichas moléculas de ácidos nucleicos de CHV, proteínas de CHV y anticuerpos, cuyas composiciones se pueden utilizar para proteger a un animal de la enfermedad.

Breve descripción de las figuras

45 La figura 1 representa un mapa esquemático de dos fragmentos *HindIII* contiguos que incluyen por lo menos partes de los genes UL48, UL49, dUTPasa, UL51 y UL52 de CHV.

La figura 2 representa un mapa esquemático del fragmento *AscI* que incluye la única región corta de CHV.

50 La figura 3 representa un mapa esquemático del fragmento *AscI*/romo que incluye la región de repetición terminal invertida de CHV.

La figura 4 representa un mapa esquemático de una región del genoma de CHV que comprende por lo menos desde el gen CUS9 hasta el gen CIR6.

55 La figura 5 representa un mapa esquemático de una región del genoma de CHV que comprende por lo menos desde el gen CUL52 hasta por lo menos una parte del gen CUL48.

Descripción detallada de la invención

60 La presente invención se refiere al virus del herpes canino (CHV), y particularmente a moléculas de ácidos nucleicos de CHV aisladas que incluyen aquellas que comprenden genomas de CHV recombinantes, así como procedimientos para producir y utilizar dichos virus y genomas. La presente invención también incluye la identificación de regiones del genoma de CHV que son dianas preferidas para la delección y/o para la inserción de moléculas de ácidos nucleicos heterólogas. Tal y como se utiliza en la presente invención, el término “canino” se refiere a “de la familia de Canidae” y, por lo tanto, incluye perros (incluyendo perros salvajes y domesticados), zorros, lobos, chacales, coyotes y otros miembros de la familia de Canidae. De forma similar, “un cánido” es cualquier miembro de la familia de Ca-

nidae. Tal y como se utiliza en la presente invención, el término CHV se refiere a cualquier virus de herpes endógeno a la familia de Canidae. Un CHV particularmente preferente de la presente invención es una CHV recombinante que infecta a perros.

Una realización de la presente invención es la utilización de una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada, y particularmente de una que comprende un genoma de CHV recombinante que incluye una (es decir, una o más de una) molécula de ácidos nucleicos heteróloga, como una composición terapéutica basada en CHV vivos, o una vacuna, para proteger a un animal de una enfermedad contra la que se destina la molécula de ácidos nucleicos heteróloga. Las vacunas vivas son ventajosas porque se cree que confieren una inmunidad más vigorosa y durante más tiempo que las vacunas de subunidad o muertas. Aunque sin estar unido a ninguna teoría, se cree que dichas ventajas son debido a la capacidad de la información genética transportada por el virus de entrar en las células del animal tratado, replicarse, y dirigir la expresión de un compuesto protector, tal como una proteína protectora o un ARN protector, durante periodos largos de tiempo. De este modo, la composición terapéutica no necesita ser administrada frecuentemente y, por lo menos en algunas realizaciones, la vacuna con el virus puede funcionar como un auto-refuerzo.

EL CHV es particularmente útil como vehículo de liberación para una molécula de ácidos nucleicos heteróloga para proteger cánidos de una enfermedad por una serie de razones incluyendo, pero sin limitarse a, rango de huéspedes y patogenicidad limitados de CHV. El CHV, a conocimiento de los inventores, tiene el rango de huéspedes más limitados de cualquier virus del herpes, incluyendo FHV, en el que el rango de huéspedes de CHV parece estar sustancialmente limitado a células caninas. Por lo que conocen los presentes inventores, el único documento de infección por CHV de un tipo de célula diferente de células caninas está limitado a la infección de células de pulmón de visón; ver, por ejemplo, Peterson y otros, 1988, *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Diseases* 11, 93-98. Este rango limitado de huéspedes demuestra la seguridad del CHV en la que el virus no se puede transmitir aparentemente a un conjunto de especies no relacionadas con los cánidos.

Además, el CHV sólo muestra una patogenicidad limitada. Aunque se ha observado que el virus provoca una enfermedad hemorrágica mortal en cachorros neonatales hipodérmicos (es decir, esencialmente todos los cachorros infectados experimentalmente con CHV y mantenidos a temperatura ambiente (es decir, entre aproximadamente 25°C a 75°C) dentro de la semana después del nacimiento mueren por la infección), CHV provoca una infección respiratoria insignificante en perros adultos; ver, por ejemplo, Carmichael, 1970, *J. Am. Vet. Med. Assn.* 156, 1714-1721. Además, se observó una supervivencia o recuperación prolongada de cachorros neonatales experimentalmente infectados mantenidos a 38,4°C. Sin embargo, los perros adultos expuestos a CHV se infectaron, ya que se ha observado que la envoltura del virus aparece durante por lo menos dos semanas después de la inoculación; y se postula que tiene lugar la latencia, ya que el CHV se ha aislado de células de cultivo primarias de perros normales sanos; ver, por ejemplo, Carmichael, *ibid.* Además, se ha observado que el anticuerpo materno, o transferencia pasiva de anticuerpos de perros seropositivos, protegen los cachorros de una estimulación por CHV que es mortal; ver, por ejemplo, Carmichael, *ibid.* Debido a esta patogenicidad limitada, el CHV aparentemente no necesita atenuarse hasta el punto requerido para otros virus utilizados como vectores de vacunas vivas. Además, la vacunación de un animal madre con CHV puede conducir a la protección pasiva en sus cachorros.

Otra ventaja de CHV es su rango de temperaturas limitado. El CHV crece bien a temperaturas que varían de aproximadamente 34°C a aproximadamente 36°C, con un crecimiento óptimo que tiene lugar a aproximadamente 35°C. Sin embargo, el CHV, no crece bien a temperaturas inferiores de o igual a aproximadamente 33°C o a temperaturas superiores de o igual a aproximadamente 37°C. Por lo tanto, el CHV es significativamente más sensible a la temperatura que cualquier otro virus del herpes de tipo salvaje, incluyendo FHV.

Aún otra ventaja del CHV es su potencial para utilizarse como una composición terapéutica multivalente y única contra un conjunto de patógenos caninos. Es decir, el genoma de CHV se puede manipular para incorporar múltiples moléculas de ácidos nucleicos heterólogas sin interrumpir la capacidad del genoma de compactarse (es decir, ensamblarse) en un virus vivo. A continuación se describen ejemplos de composiciones terapéuticas multivalentes.

Por lo que los inventores conocen, esta solicitud es el primer documento de ingeniería genética de un genoma de CHV, particularmente para el desarrollo de vacunas eficaces para cánidos, a pesar de la existente necesidad desde hace tiempo de vacunas eficaces contra patógenos caninos. Los inventores han desarrollado procedimientos para identificar genes de CHV y regiones intergénicas, particularmente aquellas que tienen utilidad como dianas para la inserción de moléculas de ácidos nucleicos heterólogas, a pesar de la dificultad de utilizar secuencias del virus del herpes conocidas para identificar dichas regiones debido a la naturaleza rica en AT del genoma del CHV. El genoma del CHV contiene aproximadamente un 70% de residuos de adenosina y timidina, en comparación con otros genomas del virus del herpes que, en promedio, contienen aproximadamente de un 30% a un 58% de residuos de adenosina y timidina (por ejemplo, HSV, BHV y PRV contienen aproximadamente un 30%, EHV aproximadamente un 54% y FHV aproximadamente un 58% de residuos de adenosina y timidina). Por lo tanto, es muy difícil diseñar cebadores o sondas utilizando secuencias del virus del herpes conocidas para identificar análogos del CHV.

Una realización de la presente invención comprende un CHV recombinante. Tal y como se utiliza en la presente invención, un CHV recombinante es un CHV que comprende (es decir, tiene o incluye) un genoma que ha sido diseñado genéticamente (es decir, sometido a técnicas recombinantes de ácido nucleico (es decir, ADN o ARN), tales como las descritas en Sambrook y otros, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Labs

Press) para diferenciarse del genoma de una aislada de CHV natural (es decir, un virus del herpes endógeno a la familia de cánidos). En la presente invención se hace referencia a genoma diseñado genéticamente como un genoma de CHV recombinante y se describe con más detalle a continuación.

Una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada de la presente invención puede comprender no sólo un genoma de CHV recombinante, sino también una envoltura y una cápside en las que se encuentra el genoma. La envoltura y la cápside víricas son preferiblemente una envoltura de CHV y una cápside de CHV, codificadas por lo menos en parte por genes de CHV, transmitiendo de esta manera al CHV recombinante el rango de huéspedes de un aislado de CHV natural. Sin embargo, debe indicarse que la presente invención también incluye CHV recombinante que tiene envolturas y/o cápsides que se han modificado para, por ejemplo, alterar (por ejemplo, ampliar, estrechar o cambiar completamente) el rango de huéspedes del genoma de CHV recombinante. Dichas modificaciones pueden llevarse a cabo por un experto en la materia mediante, por ejemplo, la modificación de los genes de la envoltura y/o la cápside del CHV y/o la sustitución de dichos genes por los de otros virus. Los genes alterados se pueden localizar en el propio genoma de CHV y/o en el genoma de la célula en la que se produce el virus recombinante.

Un genoma de CHV recombinante comprendido por la presente invención es un genoma de CHV en el que los nucleótidos han sido eliminados, insertados, sustituidos o invertidos utilizando técnicas recombinantes conocidos por los expertos en la materia, de manera que el genoma de CHV recombinante ya no es el mismo que un genoma de CHV natural. Un genoma de CHV recombinante comprendido por la presente invención es capaz de realizar la expresión (por ejemplo, transcripción, traducción) de regiones codificantes que están operativamente unidas a secuencias reguladoras en el genoma. Tal y como se utiliza en la presente invención, una región codificante es un grupo de nucleótidos que codifican una molécula de ARN y/o una proteína. Las regiones codificantes pueden ser endógenas a CHV o pueden ser moléculas de ácidos nucleicos heterólogas de la presente invención, que se describen con más detalle a continuación. La frase “operativamente unida” se refiere al posicionamiento de la región codificante en el genoma de CHV, de manera que la región codificante es capaz de ser expresada cuando el genoma está en el interior de una célula. Entre las secuencias reguladoras se incluyen secuencias de control de la transcripción, secuencias de control de la traducción, y otras secuencias reguladoras que controlan la expresión de las regiones codificantes. Las secuencias de control de la transcripción son secuencias que controlan la iniciación, alargamiento y terminación de la transcripción. Las secuencias de control de la transcripción particularmente importantes son aquellas que controlan la iniciación de la transcripción, tales como las secuencias de promotor, potenciador, operador y represor. Entre las secuencias reguladoras adecuadas se incluyen cualquier secuencia reguladora que puede funcionar en la presente invención. Las secuencias reguladoras preferidas se describen en la presente invención.

Un genoma de CHV recombinante comprendido por la presente invención puede incluir un gen que ha sido inactivado. Tal y como se utiliza en la presente invención, un gen incluye una región codificante así como las secuencias reguladoras implicadas en la expresión de esa región codificante. Un gen inactivo se refiere a un gen que ya no muestra la función de su homólogo natural. Entre los procedimientos para inactivar un gen se incluyen, pero no se limitan a, la delección de uno o más nucleótidos en el gen, la inserción de uno o más nucleótidos en el gen, la sustitución de uno o más nucleótidos en el gen por otros nucleótidos (es decir, sustitución de nucleótidos) y/o la inversión de nucleótidos en el gen, de manera que el gen resultante ya no tiene la función del correspondiente gen natural. Dichas alteraciones se pueden realizar en cualquier parte del gen, tales como en la región codificante, en las secuencias reguladoras y/o en las regiones alrededor de la región codificante o secuencias reguladoras, de manera que la alteración o alteraciones provocan la inactivación del gen. En una realización, se pueden eliminar o sustituir un gen completo o la región codificante y/o secuencias reguladoras del mismo.

Una realización de la presente invención puede comprender un CHV recombinante atenuado. Tal y como se utiliza en la presente invención, un CHV atenuado es un CHV que no provoca un 100% de mortalidad si se utiliza para infectar neonatos de cánidos inferiores a 1 semana de vida que se mantienen a temperatura ambiente. Un CHV atenuado preferido comprendido por la presente invención provoca menos de aproximadamente un 90% y preferiblemente menos de aproximadamente un 70% de mortalidad cuando se utiliza para infectar neonatos de cánidos inferiores a 1 semana de vida mantenidos a temperatura ambiente.

Un CHV recombinante atenuado se puede producir mediante la inactivación de un gen de CHV que, debido a esta inactivación del gen, da lugar a un virus atenuado. Los procedimientos para inactivar un gen están descritos anteriormente. Un CHV atenuado se puede identificar mediante la exposición de los cachorros de menos de 1 semana de vida al virus recombinante a estudiar y la determinación del porcentaje de cachorros expuestos que mueren; dicho procedimiento de exposición se describe, por ejemplo, en Carmichael, *ibid*. Si menos de un 100% de los cachorros mueren, el virus en estudio está atenuado según la presente invención. Entre los genes de CHV adecuados a inactivar para producir un CHV atenuado se incluyen cualquier gen que cuando se inactiva conduce a un virus atenuado, tal y como se determina utilizando un ensayo según se ha descrito anteriormente. Un CHV recombinante atenuado preferido de la presente invención es un CHV que tiene un genoma recombinante en el que está insertada una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un gen, dando lugar a la inserción a un virus atenuado. Un CHV recombinante atenuado tiene utilidad, por ejemplo, como composición terapéutica para proteger un animal de la infección por CHV y/o como una vacuna viva basada en CHV que transporta una molécula de ácidos nucleicos heteróloga. Debe indicarse, sin embargo, que, tal y como se ha descrito anteriormente, se cree que el CHV no necesita atenuarse para utilizarse como vector de vacuna viva debido a la baja patogenicidad del CHV natural, particularmente en comparación con la de otros virus de herpes.

Una realización de la presente invención comprende un CHV recombinante que puede producir (es decir, crecer) en cultivos de tejidos; es decir, el virus es un CHV competente de reproducción. Un CHV competente de reproducción es un CHV que tras la infección *in vitro* de una célula huésped apropiada es capaz de utilizar maquinaria de células huésped, así como sus propias regiones de control reguladoras y/o enzimas codificados, para realizar una auto-reproducción, es decir, para formar virus infecciosos.

Los genomas de CHV recombinante de reproducción competente pueden tener alteraciones en los genes en uno o más genes no esenciales para el crecimiento *in vitro*. Entre los genes diana adecuados (es decir genes a alterar) se incluyen cualquier gen no esencial de CHV. Un gen no esencial de CHV se puede identificar mediante la alteración de un gen de CHV en un genoma de CHV (por ejemplo, mediante ingeniería genética o mutagénesis clásica) y la demostración de que el genoma alterado es capaz de realizar una auto-reproducción en cultivos de tejidos. Entre los genes no esenciales de CHV preferidos como dianas se incluyen, pero no se limitan a, un gen de la desoxiuridina trifosfato pirofosfatasa de CHV (CdUTPasa), un gen de la glicoproteína C de CHV (CgC), un gen de la glicoproteína E de CHV (CgE), un gen de la glicoproteína G de CHV (CgG), un gen de la glicoproteína I de CHV (CgI), un gen de la serina-treonina proteína quinasa US3 de CHV (CPK), un gen de la timidina quinasa de CHV (CTK), un gen de IR6 de CHV (CIR6), un gen de US2 de CHV (CUS2), un gen de la fosfoproteína de tegumento US9 de CHV (CUS9), un gen de la proteína de membrana UL49 de CHV (CUL49), un gen de la proteína de membrana UL49.5 de CHV (CUL49.5), un gen de la proteína reguladora ICP0 de CHV (cICP0), un gen de la proteína de membrana UL51 de CHV (CUL51), y un gen de la proteína de membrana UL45 de CHV (CUL45). Entre los genes no esenciales de CHV particularmente preferidos como dianas se incluyen un gen CdUTPasa, un gen CgC, un gen CgE, un gen CgG, un gen CgI, un gen CIR6, un gen CUS2 y un gen CUS9. Debe indicarse que las regiones y genes de CHV descritos en la presente invención están nombrados según la nomenclatura de los virus del herpes en que los nombres incluyen la "C" de canino y el resto del nombre indica el correspondiente homólogo del virus de herpes simplex de tipo-1 (HSV-1), cuando existe (por ejemplo, "dUTPasa"). Por ejemplo, la región corta única de CHV (CUS) es la región más corta del genoma de CHV que tiene secuencias únicas, análogas a la región US de HSV-1; y la región larga única de CHV (CUL) es la región más larga de CHV que tiene secuencias únicas, análogas a la región UL de HSV-1. Aunque las regiones de repetición invertidas de CHV (CIRs) son análogas a las regiones IR de HSV-1, parece que son más análogas a las regiones IR del virus del herpes equino de tipo 1 (EHV-1). Los genes CUS son genes de CHV que son homólogos de (es decir, genes que comparten cierta similitud con) genes de HSV-1 localizados en la región US del genoma de HSV-1. Los genes CUL son genes que son homólogos de genes de HSV-1 localizados en la región UL del genoma de HSV. Los genes CIR son genes de CHV que son homólogos de genes de HSV-1 o EHV-1 localizados en las regiones IR del genoma de HSV-1 o EHV-1. Debe indicarse también que aunque las designaciones UL, US e IR se refieren a las respectivas localizaciones de los genes en el genoma de HSV-1 o EHV-1, no necesariamente se refieren a las respectivas localizaciones de los genes en el genoma de CHV. Por ejemplo, aunque CUS2 está parcialmente en la región IR de CHV, US2 de HSV está completamente en la región US de HSV.

Otra realización de la presente invención comprende un CHV recombinante que es anormal en la reproducción en cultivos de tejidos. Un CHV anormal en la reproducción es un CHV que cuando se inserta en una célula huésped apropiada es incapaz de formar virus infecciosos. Dicho CHV anormal tiene por lo menos un gen inactivo que codifica una proteína esencial para la reproducción, incluyendo, pero sin limitarse a, proteínas esenciales para la entrada vírica, la expresión génica temprana o inmediatamente temprana, la replicación de ADN, el ensamblaje de la cápside, y la salida vírica. Entre las dianas de genes adecuados se incluyen cualquier gen esencial de CHV, siendo las dianas preferidas los genes que codifican proteínas implicadas en una entrada y/o salida vírica. Los CHV anormales en la entrada y/o salida vírica son fáciles de complementar y son ventajosos sobre la mayoría de otros mutantes anormales en la reproducción en que los virus son capaces de realizar un ciclo de replicación vírica. Un gen esencial de CHV se puede identificar mediante la alteración de un gen de CHV en un genoma de CHV y la demostración de que (a) el genoma alterado no es capaz de realizar la auto-reproducción en cultivos de tejidos en condiciones naturales o, si un mutante es sensible a la temperatura, a una temperatura no permisiva; y (b) el genoma alterado puede reproducirse en una línea celular complementaria que expresa una proteína activa correspondiente al defecto del gen esencial en el genoma de CHV (suponiendo que el defecto se puede complementar en trans), o a una temperatura permisiva. Entre los genes esenciales diana de CHV preferidos se incluyen, pero no se limitan a, un gen de la glicoproteína D de CHV (CgD), un gen de la glicoproteína B de CHV (CgB), un gen del factor de transducción alfa UL48 de CHV (CUL48), un gen de helicasa/primasa UL52 de CHV (CUL52), un gen de la glicoproteína L de CHV (CgL) y un gen de ICP4 de CHV (cICP4). Entre los genes esenciales diana particularmente preferidos se incluyen un gen de CgD y un gen de CgB.

La presente invención también incluye líneas celulares que complementan el CHV anormal en la replicación y la utilización de dichas líneas celulares para producir virus anormales en la replicación. Por lo tanto, la presente invención incluye líneas celulares caninas que complementan o suplementan un defecto en el CHV en un gen que codifica CgD, CgB, CUL48, o CUL52, ICP4 y/o CgL. Dichas líneas celulares pueden producirse mediante una serie de medios conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, una célula capaz de complementar CgD negativo, o CgD-, CHV (es decir, un virus con un genoma de CHV que tiene un gen de CgD inactiva), se pueden producir mediante la integración estable de un gen de CgD activo en el genoma celular o mediante la cotransfección de CgD-CHV con una molécula de ácidos nucleicos capaz de complementar el gen de CgD anormal. Dicha molécula de ácidos nucleicos puede ser un ácido nucleico que contiene un gen de CgD activo unido operativamente a secuencias reguladoras para permitir la expresión del gen de CgD en la célula transfectada. En otra realización, dicha molécula de ácidos nucleicos se puede incorporar en un virus que está coinfectado con CgD-CHV. Dichos procedimientos también se pueden utilizar para producir líneas celulares que complementan otros CHVs anormales en la replicación de la presente invención.

En la producción de CHV anormales en la reproducción, se puede utilizar cualquier línea celular canina que el CHV puede infectar y que expresa la proteína activa complementaria. Entre los ejemplos se incluyen, pero no se limitan a, las siguientes líneas celulares disponibles en la American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD: ATCC CRL-1542 A-72 (Tumor, canino), ATCC CRL-1430 Cf2Th (Timus, canino, *Canis familiaris*), ATCC CRL-10389 DH82 (monocito-macrófago, canino), ATCC CRL-8468 D17 (sarcoma osteogénico, canino), ATCC CCL-183 D-17 (sarcoma osteogénico primario, canino, *Canis familiaris*), ATCC CCL-34.1 DoC11 (S₊L₋) (Riñón, canino, *Canis familiaris*), ATCC CCI-34 MDCK (NBL-2) (Riñón, canino, *Canis familiaris*) y ATCC CCI-34.2 MDCK/SF (Riñón, canino, *Canis familiaris*), expresando dichas líneas celulares, preferiblemente de una manera estable, el gen o genes esenciales para la complementación. Entre las líneas celulares complementarias particularmente preferidas se incluyen células MDCK que expresan de manera estable CgD, CgB, CUL48, CUL52 y/o CgL.

Un marco de lectura abierto de CHV preferido adicional para inactivar o interrumpir incluye un marco de lectura abierto de CUS8.5.

Aunque sin estar unido a ninguna teoría, se cree que una vacuna basada en virus reproductiva anormal puede ser más segura que una vacuna basada en virus competente de reproducción. Por otro lado, una vacuna basada en virus competente de reproducción puede ser más eficaz que una vacuna basada en virus anormal en la reproducción. Dado que CHV, tal y como se ha descrito anteriormente, muestra una patogenicidad baja, un CHV recombinante competente de reproducción es una realización preferida de la presente invención.

Tal y como se ha descrito hasta ahora, una realización de la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que tiene uno o más genes inactivos. Entre los CHV recombinantes de la presente invención se incluyen genomas en los que uno o más de los siguientes genes de CHV han sido inactivados, preferiblemente utilizando técnicas recombinantes; un gen de CdUTPasa, un gen de CgC, un gen de CgE, un gen de CgG, un gen de CgI, un gen de CPK, un gen de CTK, un gen de CIR6, un gen de CUS2, un gen de CUS9, un gen de CUL49, un gen de CUL51, un gen de CUL45, un gen de CgD, un gen de CgB, un gen de CUL48, y un gen de CUL52, un gen de CgL, un gen de CUL49.5, un gen de CICIP0, un gen de CICIP4, y un marco de lectura abierto de CUS8.5. A parte de los genes que codifican CgD, CgB, CUL48, CUL52, CgL y CICIP4, los genes preferidos para inactivar son genes no esenciales. Cada uno de los genes preferidos para inactivar es una diana preferida para la inserción de moléculas de ácidos nucleicos heterólogas; dicha inserción es un procedimiento preferido para inactivar estos genes. Entre los CHV recombinantes más preferidos se incluyen genomas en los que uno o más de los siguientes genes de CHV han sido inactivados, preferiblemente utilizando técnicas recombinantes: siendo más preferidos un gen de CdUTPasa, un gen de CgC, un gen de CgE, un gen de CgG, un gen de CgI, un gen de CUS2, un gen de CUS9, un gen de CgD, y/o un gen de CgB. También se prefieren los correspondientes genomas de CHV recombinantes.

Entre los CHV recombinantes particularmente preferidos de esta realización se incluyen un CHV negativo de CdUTPasa, un CHV negativo de CgC, un CHV negativo de CgE, un CHV negativo de CgG, un CHV negativo de CgI, un CHV negativo de CPK, un CHV negativo de CTK, un CHV negativo de CIR6, un CHV negativo de CUS2, un CHV negativo de CUS9, un CHV negativo de CUL49, un CHV negativo de CUL51, un CHV negativo de CUL45, un CHV negativo de CgD, un CHV negativo de CgB, un CHV negativo de CUL48, un CHV negativo de CUL52, un CHV negativo de CgL, un CHV negativo de CUL49.5, un CHV negativo de CICIP0, un CHV negativo de CICIP4, y un CHV negativo de CUS8.5. Entre los CHV recombinantes particularmente preferidos se incluyen un CHV negativo de CdUTPasa, un CHV negativo de CgC, un CHV negativo de CgE, un CHV negativo de CgG, un CHV negativo de CgI, un CHV negativo de CUS2, un CHV negativo de CUS9, un CHV negativo de CgD y un CHV negativo de CgB. También se prefieren los correspondientes genomas de CHV recombinantes, así como de CHV recombinantes y genomas de CHV que tienen más de uno de estos genes preferidos inactivados. Entre los ejemplos de dichos CHV se incluyen, pero no se limitan a, un CHV negativo de CUS2, negativo de CdUTPasa; un CHV negativo de CUS2, negativo de CdUTPasa, negativo de CgG; un CHV negativo de CUS2, negativo de CdUTPasa, negativo de CgG, negativo de CgC, un CHV de CUL49.5, negativo de CdUTPasa.

Una realización de la presente invención incluye una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que comprende una molécula de ácidos nucleicos heteróloga; es decir, el genoma de CHV recombinante incluye una o más moléculas de ácidos nucleicos heterólogas localizadas, o situadas, en el genoma de CHV. La presente invención también incluye un genoma de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en el genoma. También se incluye la utilización de dicho CHV y/o genoma de CHV en una composición terapéutica, así como en la producción de un compuesto codificado por la molécula o moléculas de ácidos nucleicos heterólogas.

Tal y como se utiliza en la presente invención, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga es una molécula de ácidos nucleicos que no deriva de CHV; es decir, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga se aísla de una fuente diferente de CHV. Una molécula de ácidos nucleicos aislada de la presente invención se puede obtener de su fuente natural, se puede producir utilizando tecnología de ADN recombinante (por ejemplo, mediante amplificación, tal como mediante la amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o la clonación) o se puede producir mediante síntesis química.

Según la presente invención, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga se puede insertar en un genoma de CHV simplemente para inactivar un gen de CHV. Una molécula de ácidos nucleicos heteróloga también se puede insertar en un genoma de CHV para actuar como diana para la inserción de una segunda molécula de ácidos nucleicos heteróloga,

tal como para introducir un sitio de enzima de restricción o un sitio de recombinación que no están presentes en el genoma de CHV. Por ejemplo, la cepa D004 de CHV (disponible en ATCC), que no contiene un sitio para la enzima de restricción *Sse83871*, *I-Sce-I* o *NotI*, se pueden diseñar genéticamente para incluir uno o más sitios mediante la inserción en el genoma de una molécula de ácidos nucleicos heteróloga que contiene el sitio o sitios *Sse83871*, *I-Sce-I* y/o *NotI*. Dicha molécula de ácidos nucleicos heteróloga es una buena diana para la inserción de otra molécula de ácidos nucleicos heteróloga. Utilizando técnicas conocidas por los expertos en la materia se pueden identificar otros sitios para enzimas de restricción que no están presentes en CHV. Aunque sin estar unido a ninguna teoría, se cree que es más probable que el CHV no tenga sitios para enzimas de restricción ricos en GC que sitios ricos en AT, ya que el genoma de CHV es rico en AT, tal y como se ha descrito anteriormente.

Otro ejemplo de una molécula de ácidos nucleicos heteróloga para insertar en un genoma de CHV es un gen que codifica un marcador seleccionable, tal como, pero sin limitarse a, un gen *lacZ* de *E. Coli*, un gen de proteína verde fluorescente, un gen de cloramfenicol transacetilasa, un gen de xantina-guanina fosforribosil transferasa, un gen de β -glucuronidasa, un gen de resistencia a la neomicina, un gen de resistencia a la higromicina de *E. Coli* y un gen de timidina quinasa heterólogo (por ejemplo, HSV, FHV; suponiendo que el genoma de CHV es una genoma de CTK negativo). La presencia de dicho gen en un genoma de CHV permite la selección de CHV recombinante que tiene dicho gen marcador e incluye la capacidad de distinguir el CHV recombinante de los aislados de CHV naturales. Además, se puede insertar una segunda molécula de ácidos nucleicos heteróloga en dicho gen marcador seleccionable, inactivando de esta manera la proteína codificada por el gen marcador, permitiendo otro procedimiento para seleccionar el CHV que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga deseable. Los procedimientos para seleccionar el CHV que tiene genes marcadores seleccionables, así como la inactivación de dichos marcadores, son conocidos por los expertos en la materia.

Una realización preferida de la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante, y el correspondiente virus, en la que el genoma contiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga unida operativamente a una secuencia de control de la transcripción. Por lo tanto, la molécula de ácidos nucleicos heteróloga se puede transcribir cuando se transfecta en una célula. Una molécula de ácidos nucleicos heteróloga se puede unir a secuencias de control de la transcripción de CHV, se puede unir a sí mismo o a otras secuencias de control de la transcripción homólogas, y/o se puede unir a secuencias de control de la transcripción heterólogas a la molécula de ácidos nucleicos heteróloga y al CHV. La molécula de ácidos nucleicos heteróloga también se puede unir operativamente a otras secuencias reguladoras. Entre las secuencias reguladoras adecuadas se incluyen cualquier secuencia reguladora que pueden funcionar en la presente invención. Entre las secuencias de control de la transcripción preferidas se incluyen aquellas secuencias que pueden funcionar en células caninas, incluyendo, pero sin limitarse a: secuencias de control de la transcripción mamíferas, preferiblemente caninas; víricas; o naturales (es decir, endógenas a la molécula de ácidos nucleicos heteróloga). Entre los ejemplos de secuencias de control de la transcripción se incluyen secuencias de control de la transcripción del gen de la resistencia a antibióticos, baculovirus, virus del insecto *Heliothis zea*, virus vacuna, virus del herpes, poxvirus, adenovirus, virus de simio 40, retrovirus, actina, virus del sarcoma de Rous, choque térmico y de hormonas mamíferas. Entre las secuencias de control de la transcripción adicionales se incluyen promotores específicos de tejido y potenciadores así como promotores inducibles por linfoquina (por ejemplo, promotores inducibles por interferones o interleuquinas). En una realización, la expresión de una molécula de ácidos nucleicos heteróloga insertada en un genoma de CHV está medida, por lo menos en parte, por un promotor temprano inmediato de citomegalovirus humano (CMV) y un sitio de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino.

Una molécula de ácidos nucleicos heteróloga comprendida en la presente invención puede estar localizada en cualquier región del genoma de CHV (es decir, en las regiones UL, US y/o IR), incluyendo, pero sin limitarse a, en un gen esencial, en un gen no esencial o en una región intergénica. Por lo tanto, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga puede estar localizada en una región codificante, una región reguladora, un intrón, una región no traducida, o una región no transcrita de un gen. Una molécula de ácidos nucleicos heteróloga puede estar localizada en una repetición directa o invertida, incluyendo repeticiones directas y/o invertidas en las regiones IR, US o UL de CHV. Por ejemplo, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga puede estar localizada en uno o más orígenes de replicación de CHV (Cori), tales como en CoriS.

En una realización, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga está localizada en una genoma de CHV, de manera que se inactiva un gen. Los genes diana preferidos y adecuados son los descritos anteriormente, siendo preferidos los genes no esenciales diana.

En otra realización, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga está localizada en una región del genoma de CHV que comprende desde aproximadamente el extremo 3' de la región codificante del gen de CUL41 hasta aproximadamente el extremo 3' de la región codificante del gen de CUL38. El gen de CUL41 se refiere al homólogo en el CHV del gen de la proteína de desconexión del huésped del virión de HSV UL41. El gen de CUL38 se refiere al homólogo en CHV del gen UL41 de la proteína de la cápside de HSV VP19C. En la mayoría de virus del herpes analizados hasta la fecha mediante técnicas de clonación y secuenciación, la región entre UL41 y UL38 contiene genes que codifican las subunidades grandes y pequeñas de ribonucleótido reductasa. Los presentes inventores han observado, sin embargo, que los genes de la ribonucleótido reductasa parecen estar por lo menos parcialmente eliminados en el CHV de manera que existe una diana intergénica en esa región para la inserción de moléculas de ácidos nucleicos heterólogas.

Una realización preferida comprende una molécula de ácidos nucleicos heteróloga localizada en una región del genoma, de manera que el genoma de CHV que contiene la molécula de ácidos nucleicos heteróloga se pueden distinguir fácilmente de un genoma de CHV que no contiene la molécula de ácidos nucleicos heteróloga; es decir, la molécula de ácidos nucleicos heteróloga se inserta en una región seleccionable del genoma. Entre las regiones seleccionables adecuadas se incluyen cualquier región del genoma de CHV que, tras la introducción de una molécula de ácidos nucleicos heteróloga, conduce a un cambio detectable (por ejemplo, relacionado con el crecimiento, bioquímico o molecular) en el genoma de CHV o el genoma que contiene el CHV. Entre los ejemplos de dichas regiones seleccionables se incluyen, pero no se limitan a, un gen de CTK y un gen de CdUTPasa. Los genomas de CHV en los que se inserta una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un gen de CTK o un gen de CdUTPasa se pueden seleccionar utilizando procedimientos conocidos por los técnicos en la materia; ver, por ejemplo, Kit y otros, 1983, *Virology* 130, 381-389; y Holliday y otros, 1991, *Antiviral Research* 16, 197-203.

Entre los ejemplos adicionales de regiones seleccionables se incluyen sitios de endonucleasas de restricción, tales como el sitio *HindIII* o el sitio *XbaI* en el gen de CdUTPasa y el sitio *AscI* en el gen de CUS2. Este sitio *AscI* diploide es particularmente preferido ya que no hay otros sitios *AscI* en el genoma de CHV. Por lo tanto, un CHV particularmente preferido de la presente invención es un CHV recombinante que tiene un genoma de CHV que incluye una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un sitio *AscI* natural en el genoma de CHV. El término "natural" indica un sitio de restricción *AscI* que está presente en el genoma de CHV natural. Incluso más preferida es la cepa D 004 de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un sitio *AscI* natural en el genoma de CHV. También son preferidos los correspondientes genomas. En la presente invención se describen procedimientos para insertar una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un genoma, incluyendo en un sitio o sitios de endonucleasas de restricción en el genoma. Dichos procedimientos son conocidos por los expertos en la materia.

Una realización de la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en una de las siguientes regiones del genoma de CHV: una región que comprende el fragmento de endonucleasas de restricción *AscI* de 9.300 nucleótidos, indicado en la presente invención como nCAsc₉₃₀₀, que aparentemente incluye la región US completa; una región que comprende el fragmento de 10.000 nucleótidos desde *AscI* hasta el extremo del genoma, indicado en la presente invención como nCAsc₁₀₀₀, que aparentemente comprende esencialmente una región IR, incluyendo el gen de CIR6; una región que comprende el fragmento *HindIII* de 3.000 nucleótidos, indicado como nCHin₃₀₀₀, que comprende desde una parte del gen de CUL48 hasta una parte del gen de CdUTPasa; una región que comprende el fragmento *HindIII* de 1.900 nucleótidos, indicado como nCHin₁₉₀₀, que incluye el resto del gen de CdUTPasa hasta una parte de CUL52; una región que comprende el fragmento *HindIII* de 5.500 nucleótidos, indicado como nCHin₅₅₀₀, que incluye por lo menos una parte de CgL, CICPO y CICIP4; y/o una región que comprende el fragmento *HindIII* de 8.500 nucleótidos, indicado como nCHin₈₅₀₀, que incluye una parte de CUL48, CUL45 y CgC. Los detalles referentes a la producción de estas y otras moléculas de ácidos nucleicos de la presente invención se proporcionan en la parte de Ejemplos.

También se incluye en la presente invención una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende una genoma de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en una región del genoma que comprende por lo menos una de las siguientes: una región US de CHV que comprende nCUS₅₄₉₅, una región UL de CHV que comprende nCgC/CUL45₂₁₀₀, un gen de CgE que comprende nCgE₇₅₀, un gen de CgI que comprende nCgI₁₆₁, una gen de CUS9 que comprende nCUS₉₅₇₉, una región UL de CHV que comprende nCdUTP/CUL51₇₄₃, un gen de CTK que comprende nCTK₂₈₀, un gen de CUL48 que comprende nCUL48₂₉₄, un gen de CUL49 incluido en nCHin₃₀₀₀, un gen de CUL52 que comprende nCUL52₁₄₆, una región UL de CHV que comprende nCUL₁₈₂₃, una región UL de CHV que comprende nCUL49/CUL48₂₀₄₄, una región IR de CHV que comprende nCICP4₆₂₆, una región UL de CHV que comprende nCgL₆₅₅, una región UL de CHV que comprende nCUL52₇₄₉, una región UL de CHV que comprende nCdUTP₃₂₀₀, así como variantes alélicas de las mismas (es decir, cualquiera de estas) regiones. Por lo tanto, la presente invención también incluye una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en una región del genoma que comprende por lo menos una de las siguientes: un gen de CIR6 que incluye nCIR6₅₅₂, un gen de CUS2 que incluye nCUS2₁₁₇₆, un gen de CPK que incluye nCPK₁₂₀₃, un gen de CgC que incluye nCgC₁₂₄₈, un gen de CgD que incluye nCgD₃₅₇, un gen de CdUTPasa que incluye nCdUTP₄₅₉, un gen de CUL51 que incluye nCUL51₂₆₁, un gen de CgD que incluye nCgD₁₀₃₈, un gen de CgI que incluye nCgI₁₀₉₅, un gen de CgE que incluye nCgE₁₅₆₉, un marco de lectura abierto de CUS8.5 que incluye nCUS8.5₂₃₇, un gen de CUS9 que incluye nCUS9₃₆₀, un gen de CUL49 que incluye nCUL49₄₂₀, un gen de CUL48 que incluye nCUL48₁₂₆₉, un gen de CICIP4 que incluye nCICIP4₆₂₆, un gen de CgL que incluye nCgL₆₅₅, un gen de CdUTPasa que incluye nCdUTP₉₁₈, un gen de CUL49 que incluye nCUL49₂₅₅, un gen de CUL49.5 que incluye nCUL49.5₂₆₁, y un gen de CUL52 que incluye nCUL52₇₄₉, así como variantes alélicas de dichas regiones.

Tal y como se utiliza en la presente invención, una variante alélica de una molécula de ácidos nucleicos, o región, para la que se proporciona una secuencia de ácidos nucleicos en la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos, o región, que aparece en esencialmente el mismo locus en otro genoma de CHV que la molécula de ácidos nucleicos en la cepa D 004 de CHV, y que, debido a la variación natural provocada por, por ejemplo, la mutación o recombinación, tiene una secuencia de ácidos nucleicos similar pero no idéntica. Una variante alélica de la región codificante codifica habitualmente una proteína que tiene una actividad similar a la de la proteína codificada por el gen con el que se está comparando. Una variante alélica puede comprender también una alteración en las regiones no traducidas 5' o 3' del gen, tales como en regiones de control reguladoras. Las variantes alélicas son bien conocidas por los expertos en la materia y se esperarían encontrar entre la familia de virus de herpes caninos.

La presente invención también incluye una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en una región del genoma que comprende por lo menos una de las siguientes moléculas de ácido nucleico: nCUS₅₄₉₅ (y, por tanto, nCIR₆₅₅₂, nCUS₂₁₁₇₆, nCPK₁₂₀₃, nCGG₁₂₄₈, y/o nCGD₃₅₇), nCGC/CUL45₂₁₀₀, nCGE₇₅₀, nCGL₁₆₁, nCUS₉₅₇₉, nCdUTP/CUL51₇₄₃ (y, por tanto, nCdUTP₄₅₉ y nCUL51₂₆₁), nCTK₂₈₀, nCUL48₂₉₄, nCUL52₁₄₆, nCUS₁₀₅₉₂, nCGD₁₀₃₈, nCGL₁₀₉₅, nCGE₁₅₆₉, nCUS_{8.5237}, nCUS₉₃₆₀, nCUL49/CUL48₂₀₄₄, nCUL49₄₂₀, nCUL48₁₂₆₉, nCICP₄₆₂₆, nCGL₆₅₅, nCUL₁₈₂₃, nCdUTP₉₁₈, nCUL49.5₂₆₁, nCUL49₂₅₅, nCUL52₇₄₉, y/o nCdUTP₃₂₀₀, así como variantes alélicas de dichas regiones.

Un genoma de CHV particularmente preferido comprendido en la presente invención incluye una molécula de ácidos nucleicos heteróloga localizada en una región del genoma de CHV que comprende (por ejemplo, incluyendo, representado por o identificado por) por lo menos una de las siguientes secuencias de ácidos nucleicos: SEC ID No: 1, SEC ID No: 2, SEC ID No: 3, SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 11, SEC ID No: 13, SEC ID No: 14, SEC ID No: 15, SEC ID No: 17, SEC ID No: 19, SEC ID No: 20, SEC ID No: 21, SEC ID No: 23, SEC ID No: 24, SEC ID No: 25, SEC ID No: 27, SEC ID No: 28, SEC ID No: 29, SEC ID No: 31, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 35, SEC ID No: 37, SEC ID No: 38, SEC ID No: 51, SEC ID No: 52, SEC ID No: 53, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 63, SEC ID No: 64, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 69, SEC ID No: 70, SEC ID No: 71, SEC ID No: 73, SEC ID No: 74, SEC ID No: 75, SEC ID No: 77, SEC ID No: 78, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, SEC ID No: 85, SEC ID No: 86, y/o SEC ID No: 87, así como complementos de dichas regiones y variantes alélicas de dichas regiones. Las relaciones entre ciertas moléculas de ácidos nucleicos y secuencias de ácidos nucleicos de la presente invención se explican con detalle a continuación. Debería indicarse que dado que la tecnología de secuenciación de ácidos nucleicos no está completamente libre de errores, las secuencias representadas por las SEC ID Nos en la presente invención como mucho representan secuencias de ácidos nucleicos o aminoácidos aparentes de moléculas de ácidos nucleicos o proteínas de CHV de la presente invención. Debe indicarse también que una molécula de ácidos nucleicos de doble cadena de la presente invención para la que se ha determinado una secuencia de ácidos nucleicos para una cadena que está representada por una SEC ID No también comprende una cadena complementaria que tiene una secuencia que es un complemento de esa SEC ID No. Por lo tanto, las moléculas de ácidos nucleicos de la presente invención, que pueden ser de doble cadena o de cadena única, incluyen aquellas moléculas de ácidos nucleicos que forman híbridos estables bajo condiciones de hibridación astringentes con una SEC ID No determinada indicada en la presente invención y/o con el complemento de esa SEC ID No, que puede estar o no indicada en la presente invención. Los procedimientos para deducir una secuencia complementaria son conocidos por los expertos en la materia.

La presente invención incluye una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que incluye una molécula de ácidos nucleicos heteróloga que codifica un compuesto protector; la presente invención también incluye un CHV recombinante que contiene dicho genoma. Tal y como se utiliza en la presente invención, un compuesto protector es un compuesto que cuando se administra a un animal protege a ese animal de una enfermedad correspondiente a ese animal. Por ejemplo, un compuesto derivado de *Dirofilaria immitis* protege a un animal de dirofilariasis y otras infecciones relacionadas, mientras que un compuesto derivado de un virus protege a un animal de una enfermedad provocada por este y otros virus relacionados. Tal y como se utiliza en la presente invención, la capacidad de un compuesto para proteger a un animal de una enfermedad se refiere a la capacidad de ese compuesto protector para tratar, mejorar y/o prevenir la enfermedad.

Un compuesto protector de la presente invención incluye, pero no se limita a, una proteína protectora o una especie de ARN protector. Esencialmente, en la presente invención se puede utilizar cualquier molécula de ácidos nucleicos heteróloga que codifica una proteína o ARN protectores. Una proteína protectora de la presente invención puede ser, por ejemplo, un inmunógeno que produce una respuesta inmune que protegerá a un animal de la correspondiente enfermedad o algunos otros compuestos (por ejemplo, un inmunomodulador, una toxina, una enzima, un anticuerpo u otra proteína de unión) que neutralizan y/o reducen la enfermedad. Un ARN protector de la presente invención puede ser, por ejemplo, un fármaco basado en ARN, un ribocima, una molécula capaz de formar un triple hélice, o un ARN antisentido que previene de manera eficaz la expresión de una proteína perjudicial, protegiendo de esta manera a un animal de la enfermedad.

Se encuentra dentro del alcance de la presente invención la producción de composiciones terapéuticas contra un conjunto de enfermedades, que incluyen enfermedades infecciosas, enfermedades genéticas y otras enfermedades metabólicas, que incluyen enfermedades que conducen a un crecimiento celular anormal, procesos degenerativos y/o defectos inmunológicos. Las composiciones terapéuticas de la presente invención pueden proteger a los animales de un conjunto de enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, alergias, enfermedades inmunes, cánceres, enfermedades cardiovasculares, rechazo de injertos, trastornos hematopoyéticos, enfermedades de inmunodeficiencia, enfermedades inmunoproliferativas, trastornos inmunosupresivos, enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias, ictericia, choque séptico, otros defectos inmunológicos, así como otros defectos genéticos o metabólicos.

Una realización preferida de la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que comprende una molécula de ácidos nucleicos heteróloga que codifica un compuesto que protege a un cánido, u otros animales susceptibles de infección por CHV, de una enfermedad infecciosa. Dicha enfermedad puede estar provocada por un conjunto de agentes infecciosos, que incluyen, pero no se limitan a, parásitos de helmintos, parásitos de protozoos, ectoparásitos, hongos (que incluye levadura), bacterias y/o virus. Debería indicarse que aunque algunos agentes infecciosos no se han clasificado de forma definitiva en uno de estos grupos, dichos agentes infecciosos también están incluidos en la presente invención. Un compuesto protector

preferido se deriva de (por ejemplo, obtenido de una fuente natural o producido utilizando técnicas recombinantes o de química sintética) un agente infeccioso.

Entre los agentes infecciosos diana de helmintos preferidos se incluyen nemátodos, céstodos y tremátodos, siendo más preferidos los helmintos parasíticos de filaridos, ascaridos, capilaridos, estronguilidos, estrongiloides, tricostrongilos y trichuridos, y siendo aún más preferidos los nemátodos filaridos. Entre los helmintos parasíticos más preferidos diana se incluyen los siguientes: *Aelurostrongylus*, *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Diectophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllobothrium*, *Diplydium*, *Dirofilaria* (por ejemplo, *D. immitis*), *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Loa*, *Mansonella*, *Muellerius*, *Nanophyetus*, *Necator*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Opisthorchis*, *Ostertagia*, *Parafilaria*, *Paragonimus*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirometra*, *Spirocera*, *Stephanofilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Taenia*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria*, y *Wuchereria*. Entre los helmintos diana más preferidos, particularmente con respecto a patógenos caninos, se incluyen *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Brugia*, *Capillaria*, *Crenosoma*, *Diectophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllobothrium*, *Diplydium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Filaroides*, *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus*, *Physaloptera*, *Spirometra*, *Spirocera*, *Strongyloides*, *Taenia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichuris*, y *Uncinaria*.

Entre los agentes infecciosos diana de protozoos preferidos se incluyen *Acetosporea*, *Apicomplexa*, *Ciliophora*, *Labyrinthomorphophora*, *Microspora*, *Myxozoa* y *Sarcomastigophora*, siendo más preferidos *Babesia*, *Balantidium*, *Besnoitia*, *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Encephalitozoon*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Hammondia*, *Hepatozoon*, *Isozoa*, *Leishmania*, *Microsporidia*, *Neospora*, *Nosema*, *Pentatrichomonas*, *Plasmodium*, *Pneumocystis*, *Sarcocystis*, *Schistosoma*, *Theileria*, *Toxoplasma*, y *Trypanosoma*. Entre los protozoos diana más preferidos, particularmente con respecto a patógenos caninos, se incluyen *Babesia*, *Balantidium*, *Besnoitia*, *Cryptosporidium*, *Encephalitozoon*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Hammondia*, *Hepatozoon*, *Isozoa*, *Leishmania*, *Microsporidia*, *Neospora*, *Pentatrichomonas*, *Pneumocystis*, *Sarcocystis*, *Schistosoma*, *Toxoplasma*, y *Trypanosoma*.

Entre los agentes infecciosos de ectoparásitos diana preferidos se incluyen pulgas, moscas, mosquitos, garrapatas, ácaros, piojos, arañas, hormigas y chinches, siendo más preferidas las pulgas. Son más preferidos las pulgas de los géneros *Ctenocephalides*, *Ctopsyllus*, *Diamanus*, *Echidnophaga*, *Nosopsyllus*, *Pulex*, *Tunga*, y *Xenopsylla*, siendo las pulgas *Ctenocephalides canis* y *Ctenocephalides* particularmente preferidas.

Entre los agentes fúngicos preferidos se incluyen *Absidia*, *Acremonium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Basidiobolus*, *Bipolaris*, *Blastomyces*, *Candida*, *Chlamydia*, *Coccidioides*, *Conidiobolus*, *Cryptococcus*, *Curvalaria*, *Epidermophyton*, *Exophiala*, *Geotrichum*, *Histoplasma*, *Madurella*, *Malassezia*, *Microsporium*, *Moniliella*, *Mortierella*, *Mucor*, *Paezilomyces*, *Penicillium*, *Phialemonium*, *Phialophora*, *Prototheca*, *Pseudallescheria*, *Pseudomicrodochium*, *Pythium*, *Rhinosporidium*, *Rhizopus*, *Scolecobasidium*, *Sporothrix*, *Stemphylium*, *Trichophyton*, *Trichosporon*, y *Xylohypha*.

Entre los agentes bacterianos diana preferidos se incluyen *Actinomyces*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bordetella*, *Bartonella* (por ejemplo, *B. henselae*), *Borrelia* (por ejemplo, *B. burgdorferi*), *Brucella*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Coxiella*, *Dermatophilus*, *Enterococcus*, *Ehrlichia* (por ejemplo, *E. canis*), *Escherichia*, *Francisella*, *Fusobacterium*, *Haemobartonella*, *Helicobacter*, *Klebsiella*, bacterias de forma L, *Leptospira*, *Listeria*, *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Neorickettsia*, *Nocardia*, *Pasteurella*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Rochalimaea*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, y *Yersinia* (por ejemplo, *Y. pestis*).

Entre los agentes infecciosos víricos diana preferidos se incluyen adenovirus, calicivirus, coronavirus, virus del moquillo canino, virus de la hepatitis, virus del herpes, virus de inmunodeficiencia, virus de peritonitis infecciosa, virus de leucemia, virus oncogénicos, virus de panleucopenia, virus de papiloma, virus de parainfluenza, parvovirus, virus de la rabia, y reovirus, así como otros virus causantes de cáncer o relacionados con el cáncer.

Una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada de la presente invención incluye una que comprende una genoma de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga que codifica un compuesto protector que produce una respuesta inmune. Tal y como se utiliza en la presente invención, un compuesto protector que produce una respuesta inmune se refiere a un compuesto que cuando se administra a un animal en una manera apropiada, conocida por los expertos en la materia, conduce a la producción de una respuesta inmune en ese animal contra el compuesto protector. La respuesta inmune, que puede incluir componentes humorales y/o mediados por la célula, preferiblemente protege al animal inmunizado contra la enfermedad o enfermedades tratadas por el compuesto protector. Por lo tanto, entre los compuesto protectores preferidos se incluyen, pero no se limitan a, antígenos asociados con las enfermedades, tal y como se describe en la presente invención. Entre los compuestos protectores particularmente preferidos de la presente invención se incluyen antígenos de *Dirofilaria immitis*, antígenos de *Toxoplasma gondii*, antígenos de *Sarcocystis*, antígenos de *Bartonella henselae*, antígenos de *Yersinia pestis*, antígenos de pulga, alérgenos de pulga, antígenos víricos, y antígenos del cáncer. Los compuestos protectores aún más preferidos son los descritos en las siguientes solicitudes de patente y publicaciones de patente: Patente U.S.A. No. 5.356.622, concedida el 18 de octubre de 1994; Patente U.S.A. No. 5.399.485, concedida el 21 de marzo de 1995; Patente U.S.A. No. 5.418.137, concedida el 23 de mayo de 1995; Publicación de PCT No. WO 92/13560, publicada el 20 de agosto de 1992; Publicación de PCT No. WO 93/10225, publicada el 27 de mayo de 1993; Publicación de PCT No. WO 93/23077, publicada el 25 de noviembre de 1993; Publicación de PCT No. WO 94/15593, publicada el 21 de julio de 1994; Publicación de PCT No. WO 94/17813, publicada el 18 de agosto 1994; Publicación de PCT No. WO 94/17824, publicada el 18 de agosto

de 1994; Publicación de PCT No. WO 95/24198, publicada el 14 de septiembre de 1995; Publicación de PCT No. WO 95/32988, publicada el 7 de diciembre de 1995; U.S. Serie No. 08/401,509, presentada el 9 de marzo de 1995; U.S. Serie No. 08/415,365, presentada el 30 de marzo de 1995; U.S. Serie No. 08/450,944, presentada el 23 de mayo de 1995; U.S. Serie No. 08/473,034, presentada el 6 de junio de 1995; U.S. Serie No. 08/482,304, presentada el 7 de junio de 1995; U.S. Serie No. 08/485,434, presentada el 7 de junio de 1995; U.S. Serie No. 08/486,036, presentada el 7 de junio de 1995; U.S. Serie No. 08/558,735 presentada el 16 de noviembre 16 de 1995; PCT Serie No. PCT/US95/13200, el 6 de octubre de 1995; PCT Serie No. PCT/US95/14442, presentada el 18 de octubre de 1995; U.S. Serie No. 08/630,822, presentada el 10 de abril de 1996; U.S. Serie No. 08/602,262, presentada el 15 de febrero de 1996; PCT Serie No. PCT/US96/03133, presentada el 24 de abril de 1996; PCT Serie No. PCT/US96/07709, presentada el 23 de mayo de 1996; y PCT Serie No. PCT/US96/09848, presentada el 7 de junio de 1996, y las presentaciones relacionadas.

Otro compuesto protector preferido de la presente invención es un inmunomodulador. Entre los inmunomoduladores adecuados se incluyen compuestos que aumentan la respuesta inmune así como compuestos que suprimen la respuesta inmune. Entre los compuesto aumentan la respuesta inmune se incluyen compuestos que preferencialmente aumentan la inmunidad humoral así como compuestos que preferencialmente aumentan la inmunidad mediada por las células. Se pueden seleccionar compuestos adecuados dependiendo de la enfermedad a tratar. Entre los inmunomoduladores adecuados se incluyen, pero no se limitan a, citoquinas, quimioquinas, superantígenos, y otros inmunomoduladores así como compuestos que inducen a la producción de citoquinas, quimioquinas y otros inmunomoduladores. Entre los ejemplos de dichos compuestos protectores se incluyen, pero no se limitan a, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor estimulante colonias (CSF), eritropoyetina (EPO), interleuquina 2 (IL-2), interleuquina 3 (IL-3), interleuquina 4 (IL-4), interleuquina 5 (IL-5), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 7 (IL-7), interleuquina 8 (IL-8), interleuquina 10 (IL-10), interleuquina 12 (IL-12), interferón gamma, factor inductor I del interferón gamma (IGIF), factor de crecimiento transformante (TGF- β), RANTES (células T normales expresadas y presumiblemente secretadas, reguladas tras la activación), proteínas inflamatorias de macrófago (por ejemplo, MIP-1 alfa y MIP-1 beta) y factor iniciador de elongación Leishmania (LEIF).

Una realización preferida de la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que comprende más de una molécula de ácidos nucleicos heteróloga. Dicho CHV puede incluir dos o más moléculas de ácidos nucleicos heterólogas que codifican dos o más compuestos protectores para proteger a un animal de una enfermedad determinada (por ejemplo, dos o más antígenos de la dirofilariasis), o pueden incluir dos o más moléculas de ácidos nucleicos heterólogas que codifican compuestos protectores, cada uno dirigido contra una enfermedad diferente (por ejemplo, un compuesto para proteger a un animal contra la dirofilariasis y un compuesto para proteger a un animal contra una infección vírica). Un CHV multivalente preferido también puede incluir una molécula de ácidos nucleicos heteróloga que codifica un compuesto protector que produce una respuesta inmune así como una molécula de ácidos nucleicos heteróloga que codifica un inmunomodulador para aumentar la respuesta inmune deseada. También se incluyen en la presente invención son compuestos protectores que son proteínas de fusión, o multivalentes, que comprenden más de un dominio funcional.

También se incluyen en la presente invención células que comprenden genomas de CHV recombinantes de la presente invención. Tal y como se utiliza en la presente invención, una célula que comprende un genoma de CHV recombinante es una célula en la que se ha introducido un genoma de CHV recombinante. Dicha introducción se puede llevar a cabo mediante cualquier procedimiento por el que una molécula de ácidos nucleicos se puede insertar en una célula. Entre dichos procedimientos, conocidos por los expertos en la materia, se incluyen, pero no se limitan a, la infección (es decir, con un virus que comprende el genoma), la transfección, la transformación, la electroporación, la microinyección, la lipofección, la adsorción, y la fusión con protoplastos. Una célula preferida comprende un CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga, que está preferiblemente unida operativamente a una secuencia de control de la transcripción. Las células que contienen genomas de CHV son útiles en la producción de CHV recombinante. Los procedimientos para producir CHV recombinantes se describen en la presente invención.

La presente invención también incluye moléculas de ácidos nucleicos de CHV aisladas. Tal y como se utiliza en la presente invención, una molécula de ácidos nucleicos de CHV es una molécula de ácidos nucleicos que deriva de CHV. Por lo tanto, la molécula de ácidos nucleicos se puede producir, por ejemplo, mediante la recuperación de dicha molécula de ácidos nucleicos directamente de un genoma de CHV, mediante técnicas de ADN recombinante, o mediante síntesis química. Que la molécula de ácidos nucleicos de CHV se aísla indica que la molécula se extrae de su medio natural. Una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada puede incluir ADN, ARN o derivados de ADN o ARN.

Una molécula de ácidos nucleicos de CHV preferida de la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos de CHV que se hibrida en condiciones de hibridación astringentes con por lo menos uno de los siguientes: con un gen de CdUTPasa, un gen de CgC, un gen de CgE, un gen de CgG, un gen de CgI, un gen de CPK, un gen de CTK, un gen de CIR6, un gen de CUS2, un gen de CUS9, un gen de CUL49, un gen de CUL51, un gen de CUL45, un gen de CgD, un gen de CUL48, un gen de CgL, un gen de CUL49.5, un gen de CICIP4, un marco de lectura abierto de CUS8.5 y/o un gen de CUL52; con otras regiones de un CUS; y/o con una región del genoma de CHV que comprende desde aproximadamente el extremo 3' de la región codificante del gen de CUL41 hasta aproximadamente el extremo 3' de la región codificante del gen de CUL38. Hasta ahora se han descrito las características identificadoras de dichas regiones, incluyendo los genes de CHV enumerados, se han descrito.

Tal y como se utiliza en la presente invención, las condiciones astringentes de hibridación se refieren a condiciones de hibridación estándar en las que las moléculas de ácidos nucleicos, incluyendo oligonucleótidos, se utilizan para identificar moléculas que tienen secuencias de ácidos nucleicos similares. Las condiciones de hibridación astringentes permiten habitualmente el aislamiento de moléculas de ácidos nucleicos que tienen por lo menos aproximadamente un 70% de identidad en la secuencia de ácidos nucleicos con la molécula de ácidos nucleicos que se utiliza como sonda en la reacción de hibridación. Las fórmulas para calcular la hibridación y las condiciones de lavado apropiadas para conseguir la hibridación que permite el 30% o menos de emparejamiento entre dos moléculas de ácidos nucleicos se describen, por ejemplo, en Meinkoth y otros, 1984, *Anal. Biochem.* 138, 267-284. Un ejemplo de dichas condiciones incluye, pero no se limita a, la siguiente: las sondas de oligonucleótidos de aproximadamente 18-25 nucleótidos de longitud con Tms variando desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 65°C, por ejemplo, se pueden hibridar a moléculas de ácidos nucleicos habitualmente inmovilizadas en un filtro (por ejemplo, filtro de nitrocelulosa) en una solución que contenía 2 X SSPE, Sarkosyl al 1%, 5X Denhardt's y 0,1 mg/ml de ADN de esperma de salmón desnaturalizado a una temperatura calculada según las fórmulas de Meinkoth y otros, *ibid.* Durante aproximadamente 2 a aproximadamente 12 horas. A continuación, los filtros se lavan 3 veces en una solución de lavado que contenía 2 X SSPE, Sarkosyl al 1% a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 15 minutos cada uno. Los filtros se pueden lavar adicionalmente en una solución de lavado que contenía 2 X SSPE, Sarkosyl al 1% a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 15 minutos por lavado.

Una molécula de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención puede incluir un gen de CHV natural aislado o un homólogo del mismo, el último de los cuales se describe con más detalle a continuación. Una molécula de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención puede incluir una o más regiones reguladoras, regiones codificantes de longitud completa o parcial, o combinaciones de las mismas. El tamaño mínimo de una molécula de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención es el tamaño mínimo que puede formar un híbrido estable con uno de los genes de CHV mencionados anteriormente y otras regiones en condiciones de hibridación astringentes.

Entre las moléculas de ácidos nucleicos de CHV aisladas se incluyen moléculas de ácidos nucleicos naturales y homólogos de las mismas, que incluyen, pero no se limitan a, variantes alélicas naturales y moléculas de ácidos nucleicos modificadas en las que se han insertado, eliminado, sustituido, y/o invertido nucleótidos, de manera que dichas modificaciones no interfieren sustancialmente con la capacidad de la molécula de ácidos nucleicos para codificar una proteína de CHV de la presente invención o para formar híbridos estables en condiciones astringentes con aislados de genes naturales.

Un homólogo de molécula de ácidos nucleicos de CHV se puede producir utilizando una serie de procedimientos conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Sambrook y otros, *ibid.*). Los homólogos de moléculas de ácidos nucleicos de CHV se pueden seleccionar de una mezcla de ácidos nucleicos modificados mediante cribado de la función de la proteína codificada por la molécula de ácidos nucleicos y/o mediante la hibridación con una región de CHV tal y como se ha definido anteriormente.

Una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada de la presente invención puede incluir una secuencia de ácidos nucleicos que codifica por lo menos una proteína de CHV de la presente invención; dichas proteínas se describen a continuación con mayor detalle. Aunque la expresión "molécula de ácidos nucleicos" se refiere principalmente a la molécula de ácidos nucleicos física y la expresión "secuencia de ácidos nucleicos" se refiere principalmente a la secuencia de nucleótidos en la molécula de ácidos nucleicos, las dos expresiones se pueden utilizar de manera intercambiable, especialmente con respecto a una molécula de ácidos nucleicos, o una secuencia de ácidos nucleicos, capaces de codificar una proteína de CHV.

Una realización de la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos que, cuando se administra a un animal, es capaz de proteger a ese animal de una infección por CHV. Dicha molécula de ácidos nucleicos de CHV puede ser, o codificar, un ARN antisentido, una molécula capaz de formar una triple hélice, un ribosoma, u otro compuesto fármaco basado en ácidos nucleicos. En una realización adicional, una molécula de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención puede codificar una proteína protectora, liberándose la molécula de ácidos nucleicos al animal mediante inyección directa (es decir, como un ácido nucleico desnudo) o en un vehículo, tal como una vacuna de virus recombinante o una vacuna de células recombinante.

Una realización de la presente invención es una molécula de ácidos nucleicos de CHV que se hibrida en condiciones de hibridación astringentes con nCUS₅₄₉₅, nCgC/CUL45₂₁₀₀, nCgE₇₅₀, nCgI₁₆₁, nCUS9₅₇₉, nCdUTP/CUL51₇₄₃, nCTK₂₈₀, nCUL48₂₉₄, un nCUL49 incluido en nHin₃₀₀₀, nCUL52₁₄₆, nCgI₁₀₉₅, nCgE₁₅₆₉, nCUS8.5₂₃₇, nCUS9₃₆₀, nCUL49/CUL48₂₀₄₄, nCUL49₄₂₀, nCUL48₁₂₆₉, nCICP4₆₂₆, nCgL₆₅₅, nCUL₁₈₂₃, nCdUTP₉₁₈, nCUL49.5₂₆₁, nCUL49₂₅₅, y/o nCUL52₇₄₉. Dicha molécula de ácidos nucleicos de CHV también se puede hibridar en condiciones de hibridación astringentes con nCAsc₉₃₀₀, nCAsc₁₀₀₀₀, nHin₃₀₀₀, nHin₁₉₀₀, nHin₅₅₀₀, nHin₈₅₀₀, nCIR6₅₅₂, nCUS2₁₁₇₆, nCPK₁₂₀₃, nCgG₁₂₄₈, nCgD₃₅₇, nCdUTP₄₅₉, nCTK₂₇₉, nCUS9₄₅₀, nCUL48₂₉₁, nCUL51₂₆₁, nCUL52₁₄₄, nCgI₁₅₉, nCUS₁₀₅₉₂, nCICP4₆₂₄, nCgL₅₁₆, nCUL52₇₄₇, nCdUTP₈₅₈, y/o nCdUTP₃₂₀₀. Por lo menos algunas de dichas moléculas de ácidos nucleicos de CHV se pueden hibridar en condiciones de hibridación astringentes con una molécula de ácidos nucleicos que tiene la secuencia de ácido nucleico SEC ID No: 1, SEC ID No: 2, SEC ID No: 13, SEC ID No: 14, SEC ID No: 17, SEC ID No: 19, SEC ID No: 21, SEC ID No: 23, SEC ID No: 25, SEC ID No: 27, SEC ID No: 29, SEC ID No: 31, SEC ID No: 35, SEC ID No: 37, SEC ID No: 51, SEC ID No: 52, SEC ID No: 63, SEC ID No: 64, SEC ID No: 69, SEC ID No: 70, SEC ID No: 71, SEC ID No: 73, SEC ID No: 74, SEC ID No: 77, SEC ID No: 78, SEC ID No: 85, SEC ID No: 86, y/o SEC ID No: 87, así como los complementos de dichas secuencias.

La SEC ID No: 1 y la SEC ID No: 2 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCUS₅₄₉₅. La traducción de SEC ID No: 1 y SEC ID No: 2 indica que la molécula de ácidos nucleicos nCUS₅₄₉₅ codifica proteínas CIR6, CUS2, CPK y CgG así como una parte de una proteína CgD. Específicamente, la SEC ID No. 2 incluye: una región codificante para una proteína CIR6 de aproximadamente 183 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCIR6₅₅₂ y representada por la SEC ID No: 3, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 4566-4568 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 5115-5117 de la SEC ID No: 2; y una región codificante de una proteína CUS2 de aproximadamente 391 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUS2₁₁₇₆ y representada por la SEC ID No: 5, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 3232-3234 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 4405-4407 de la SEC ID No: 2. Las secuencias de aminoácidos de las respectivas proteínas codificadas PCIR6₁₈₃ y PCUS2₃₉₁ están representadas por SEC ID No: 4 y SEC ID No: 6. La SEC ID No: 1 incluye: una región codificante de una proteína CPK de aproximadamente 400 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCPK₁₂₀₃ y representada por la SEC ID No: 7, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 2384-2386 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 3584-3586 de la SEC ID No: 1; una región codificante de una proteína CgG de aproximadamente 415 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCgG₁₂₄₈ y representada por la SEC ID No: 9, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 3698-3700 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 4943-4945 de la SEC ID No: 1; una región codificante parcial de una proteína CgD de aproximadamente 119 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCgD₃₅₇ y representada por la SEC ID No: 11, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 5137-5139. Las secuencias de aminoácidos de las respectivas proteínas codificadas PCPK₄₀₀, PCGg₄₁₅ y PCgD₁₁₉ están representadas por la SEC ID No: 8, SEC ID No: 10 y SEC ID No: 12.

La SEC ID No: 13 y la SEC ID No: 14 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCdUTP/CUL51₇₄₃. La SEC ID No: 13 incluye una región codificante parcial de una proteína CdUTP de aproximadamente 152 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCdUTP₄₅₉ y representada por la SEC ID No: 15, suponiendo un primer codón “in-frame” que comprende aproximadamente los nucleótidos 3-5 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 459-461 de la SEC ID No: 13. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCdUTP₁₅₂ está representada por la SEC ID No: 16. La SEC ID No: 14 incluye una región codificante parcial de una proteína CUL51 de aproximadamente 86 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUL51₂₆₁ y representada por la SEC ID No: 33, suponiendo un primer codón “in-frame” que comprende aproximadamente los nucleótidos 1-3 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 259-261 de la SEC ID No: 14. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCUL51₈₆ está representada por la SEC ID No: 34.

La SEC ID No: 17 y la SEC ID No: 19 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCUS9₅₇₉. La SEC ID No: 17 incluye una región codificante de una proteína CUS9 de aproximadamente 149 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUS9₄₅₀ y representada por la SEC ID No: 20, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 54-56 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 501-503 de la SEC ID No: 17. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCUS9₁₄₉ está representada por la SEC ID No: 18.

La SEC ID No: 21 y la SEC ID No: 23 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCUL48₂₉₄. La SEC ID No: 21 incluye una región codificante parcial de una proteína CUL48 de aproximadamente 97 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUL48₂₉₁ y representada por la SEC ID No: 24, suponiendo un primer codón “in-frame” que comprende aproximadamente los nucleótidos 3-5 de la SEC ID No: 21. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCUL48₉₇ está representada por la SEC ID No: 22.

La SEC ID No: 25 y la SEC ID No: 27 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCUL52₁₄₆. La SEC ID No: 25 incluye una región codificante parcial de una proteína CUL52 de aproximadamente 48 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUL52₁₄₄ y representada por la SEC ID No: 28, suponiendo un primer codón “in-frame” que comprende aproximadamente los nucleótidos 3-5 de la SEC ID No: 25. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCUL52₄₈ está representada por la SEC ID No: 26.

La SEC ID No: 29 y la SEC ID No: 31 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCgI₁₆₁. La SEC ID No: 29 incluye una región codificante parcial de una proteína CgI de aproximadamente 53 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCgI₁₅₉ y representada por la SEC ID No: 32, suponiendo un primer codón “in-frame” que comprende aproximadamente los nucleótidos 3-5 de la SEC ID No: 29. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCgI₅₃ está representada por la SEC ID No: 30.

La SEC ID No: 35 y la SEC ID No: 37 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCTK₂₈₀. La SEC ID No: 35 incluye una región codificante parcial de una proteína CTK de aproximadamente 93 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCTK₂₇₉ y representada por la SEC ID No: 38, suponiendo un primer codón “in-frame” que comprende aproximadamente los nucleótidos 2-4 de la SEC ID No: 35. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCTK₉₃ está representada por la SEC ID No: 36.

Las identidades de moléculas de ácidos nucleicos, secuencias de ácidos nucleicos, proteínas y secuencias de aminoácidos adicionales se presentan en los Ejemplos.

La comparación de las secuencias de ácidos nucleicos de CHV SEC ID No: 1, SEC ID No: 2, SEC ID No: 3, SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 13, SEC ID No: 14, SEC ID No: 15, SEC ID No: 17, SEC ID No: 19, SEC ID No: 20, SEC ID No: 21, SEC ID No: 23, SEC ID No: 24, SEC ID No: 25, SEC ID No: 27, SEC ID No: 28, SEC ID No: 29, SEC ID No: 31, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 35, SEC ID No: 37, SEC ID No: 38, SEC ID No: 51, SEC ID No: 52, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 63, SEC ID No: 64, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 69, SEC ID No: 70, SEC ID No: 71, SEC ID No: 73, SEC ID No: 74, SEC ID No: 75, SEC ID No: 77, SEC ID No: 78, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, SEC ID No: 85, SEC ID No: 86, y SEC ID No: 87 con secuencias conocidas indica que ninguna de estas secuencias de ácidos nucleicos de CHV comparten más de aproximadamente un 70% de identidad (muchas, si no todas, comparten una identidad significativamente menor) con una secuencia de ácidos nucleicos conocida. Por lo tanto, una molécula de ácidos nucleicos de CHV preferida tiene una secuencia de ácidos nucleicos que es por lo menos aproximadamente un 80%, preferiblemente por lo menos aproximadamente un 85%, más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 90%, incluso más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 95%, e incluso más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 99% idéntica a una secuencia de ácidos nucleicos SEC ID No: 1, SEC ID No: 2, SEC ID No: 3, SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 13, SEC ID No: 14, SEC ID No: 15, SEC ID No: 17, SEC ID No: 19, SEC ID No: 20, SEC ID No: 21, SEC ID No: 23, SEC ID No: 24, SEC ID No: 25, SEC ID No: 27, SEC ID No: 28, SEC ID No: 29, SEC ID No: 31, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 35, SEC ID No: 37, SEC ID No: 38, SEC ID No: 51, SEC ID No: 52, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 63, SEC ID No: 64, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 69, SEC ID No: 70, SEC ID No: 71, SEC ID No: 73, SEC ID No: 74, SEC ID No: 75, SEC ID No: 77, SEC ID No: 78, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, SEC ID No: 85, SEC ID No: 86, y/o SEC ID No: 87, así como los complementos de dichas secuencias.

Una molécula de ácidos nucleicos de CHV más preferida de la presente invención incluye por lo menos una parte de la molécula de ácidos nucleicos de CHV nCAsc₉₃₀₀, nCAsc₁₀₀₀₀, nChin₃₀₀₀, nChin₁₉₀₀, nChin₅₅₀₀, nChin₈₅₀₀, nCUS₅₄₉₅, nCIR₆₅₅₂, nCUS₂₁₁₇₆, nCPK₁₂₀₃, nCgG₁₂₄₈, nCdUTP/CUL₅₁₇₄₃, nCdUTP₄₅₉, nCUS₉₅₇₉, nCUS₉₄₅₀, nCUL₄₈₂₉₄, nCUL₄₈₂₉₁, nCUL₅₂₁₄₆, nCUL₅₂₁₄₄, nCgI₁₆₁, nCgI₁₅₉, nCgE₇₅₀, nCTK₂₈₀, nCTK₂₇₉, nCUL₅₁₂₆₁, nCUS₁₀₅₉₂, nCgI₁₀₉₅, nCgE₁₅₆₉, nCUS_{8.5237}, nCUS₉₃₆₀, nCUL_{49/CUL482044}, nCUL₄₉₄₂₀, nCUL₄₈₁₂₆₉, nCICP₄₆₂₆, nCICP₄₆₂₄, nCgL₆₅₅, nCgL₅₁₆, nCUL₁₈₂₃, nCdUTP₉₁₈, nCUL_{49.5261}, nCUL₄₉₂₅₅, nCUL₅₂₇₄₉, nCUL₅₂₇₄₇, nCdUTP₈₅₈, y/o nCdUTP₃₂₀₀, así como variantes alélicas de esas moléculas de ácidos nucleicos de CHV. Dichas moléculas de ácidos nucleicos de CHV pueden incluir nucleótidos además de las incluidas en los fragmentos definidos; entre los ejemplos de dichas moléculas de ácidos nucleicos de CHV se incluyen genes de longitud completa, regiones codificantes de longitud completa, o moléculas de ácidos nucleicos que codifican proteínas multivalentes. Entre las moléculas de ácidos nucleicos de CHV particularmente preferidas están nCAsc₉₃₀₀, nCAsc₁₀₀₀₀, nChin₃₀₀₀, nChin₁₉₀₀, nChin₅₅₀₀, nChin₈₅₀₀, nCUS₅₄₉₅, nCIR₆₅₅₂, nCUS₂₁₁₇₆, nCPK₁₂₀₃, nCgG₁₂₄₈, nCdUTP/CUL₅₁₇₄₃, nCdUTP₄₅₉, nCUS₉₅₇₉, nCUS₉₄₅₀, nCUL₄₈₂₉₄, nCUL₄₈₂₉₁, nCUL₅₂₁₄₆, nCUL₅₂₁₄₄, nCgI₁₆₁, nCgI₁₅₉, nCgE₇₅₀, nCTK₂₈₀, nCTK₂₇₉, nCUL₅₁₂₆₁, nCUS₁₀₅₉₂, nCgI₁₀₉₅, nCgE₁₅₆₉, nCUS_{8.5237}, nCUS₉₃₆₀, nCUL_{49/CUL482044}, nCUL₄₉₄₂₀, nCUL₄₈₁₂₆₉, nCICP₄₆₂₆, nCICP₄₆₂₄, nCgL₆₅₅, nCgL₅₁₆, nCUL₁₈₂₃, nCdUTP₉₁₈, nCUL_{49.5261}, nCUL₄₉₂₅₅, nCUL₅₂₇₄₉, nCUL₅₂₇₄₇, nCdUTP₈₅₈, y/o nCdUTP₃₂₀₀.

De manera similar, una molécula de ácidos nucleicos de CHV preferida de la presente invención incluye por lo menos una parte de una secuencia de ácidos nucleicos SEC ID No: 1, SEC ID No: 2, SEC ID No: 3, SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 13, SEC ID No: 14, SEC ID No: 15, SEC ID No: 17, SEC ID No: 19, SEC ID No: 20, SEC ID No: 21, SEC ID No: 23, SEC ID No: 24, SEC ID No: 25, SEC ID No: 27, SEC ID No: 28, SEC ID No: 29, SEC ID No: 31, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 35, SEC ID No: 37, SEC ID No: 38, SEC ID No: 51, SEC ID No: 52, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 63, SEC ID No: 64, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 69, SEC ID No: 70, SEC ID No: 71, SEC ID No: 73, SEC ID No: 74, SEC ID No: 75, SEC ID No: 77, SEC ID No: 78, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, SEC ID No: 85, SEC ID No: 86, y/o SEC ID No: 87; o un complemento de SEC ID No: 3, SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 15, SEC ID No: 20, SEC ID No: 24, SEC ID No: 28, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 38, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 71, SEC ID No: 75, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, y/o SEC ID No: 87; así como variantes alélicas de dichas moléculas de ácidos nucleicos. Es más preferida una molécula de ácidos nucleicos que incluye por lo menos una de las siguientes secuencias de ácidos nucleicos: SEC ID No: 1, SEC ID No: 2, SEC ID No: 3, SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 13, SEC ID No: 14, SEC ID No: 15, SEC ID No: 17, SEC ID No: 19, SEC ID No: 20, SEC ID No: 21, SEC ID No: 23, SEC ID No: 24, SEC ID No: 25, SEC ID No: 27, SEC ID No: 28, SEC ID No: 29, SEC ID No: 31, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 35, SEC ID No: 37, SEC ID No: 38, SEC ID No: 51, SEC ID No: 52, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 63, SEC ID No: 64, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 69, SEC ID No: 70, SEC ID No: 71, SEC ID No: 73, SEC ID No: 74, SEC ID No: 75, SEC ID No: 77, SEC ID No: 78, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, SEC ID No: 85, SEC ID No: 86, y/o SEC ID No: 87; o un complemento de SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 15, SEC ID No: 20, SEC ID No: 24, SEC ID No: 28, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 38, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 71, SEC ID No: 75, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, y/o SEC ID No: 87; también se incluyen moléculas de ácidos nucleicos que son variantes alélicas de las moléculas de ácidos nucleicos que tienen estas secuencias de ácidos nucleicos. Dichas moléculas de ácidos nucleicos pueden incluir nucleótidos además de los incluidos en las SEC ID Nos.

La presente invención también incluye moléculas de ácidos nucleicos de CHV que codifican una proteína, que incluyen moléculas de ácidos nucleicos que han sido modificadas para acomodar las propiedades de utilización de los codones de las células en las que dichas moléculas de ácidos nucleicos se van a expresar. Las proteínas de CHV de la presente invención se describen a continuación con más detalle. Las moléculas de ácidos nucleicos particularmente preferidas son aquellas que codifican una proteína que tiene por lo menos una de las siguientes secuencias de aminoácidos: SEC ID No: 4, SEC ID No: 6, SEC ID No: 8, SEC ID No: 10, SEC ID No: 16, SEC ID No: 18, SEC ID No: 22, SEC ID No: 26, SEC ID No: 30, SEC ID No: 34, SEC ID No: 36, SEC ID No: 56, SEC ID No: 58, SEC ID No: 60, SEC ID No: 62, SEC ID No: 66, SEC ID No: 68, SEC ID No: 72, SEC ID No: 76, SEC ID No: 80, SEC ID No: 82, SEC ID No: 84, y/o SEC ID No: 88.

La presente invención también incluye moléculas de ácidos nucleicos de CHV que son oligonucleótidos capaces de hibridarse, en condiciones de hibridación astringentes, con regiones complementarias de otras moléculas de ácidos nucleicos de CHV, preferiblemente más largas, de la presente invención. Los oligonucleótidos de la presente invención pueden ser ARN, ADN o derivados de cualquiera de ellos. El tamaño mínimo de dichos oligonucleótidos es el tamaño requerido para formar un híbrido estable entre un oligonucleótido determinado y la secuencia complementaria en otra molécula de ácidos nucleicos de la presente invención. Las características del tamaño mínimo se describen en la presente invención. El tamaño del oligonucleótido debe ser también suficiente para la utilización del oligonucleótido según la presente invención. Los oligonucleótidos de la presente invención se pueden utilizar en una serie de aplicaciones que incluyen, pero no se limitan a, como sondas para identificar moléculas de ácidos nucleicos adicionales, como cebadores para amplificar o extender moléculas de ácidos nucleicos o en aplicaciones terapéuticas para inhibir la infección por CHV tal y como se describe en la presente invención.

La presente invención también incluye una proteína de CHV aislada codificada por una molécula de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención incluye una proteína de CHV codificada por una molécula de ácidos nucleicos de CHV que se hibrida en condiciones de hibridación astringentes con por lo menos uno de los siguientes: un gen de CdUTPase, un gen de CgC, un gen de CgE, un gen de CgG, un gen de CgI, un gen de CPK, un gen de CTK, un gen de CIR6, un gen de CUS2, un gen de CUS9, un gen de CUL49, un gen de CUL51, un gen de CUL45, un gen de CgD, un gen de CUL48, y/o un gen de CUL52; y/o con otras partes de una región CUS; y/o con un gen de CgL, un gen de CUL49.5, un gen de CICIP4, y/o un marco de lectura abierto de CUS8.5.

Según la presente invención, una proteína aislada, o biológicamente pura, es una proteína que ha sido extraída de su medio natural. Por lo tanto, "aislada" y "biológicamente pura" no reflejan necesariamente el grado en el que se ha purificado la proteína. Una proteína aislada de la presente invención se puede obtener de su medio natural, se puede producir utilizando tecnología de ADN recombinante o se puede producir mediante síntesis química. Tal y como se utiliza en la presente invención, una proteína de CHV puede ser una proteína de longitud completa o cualquier homólogo de dicha proteína. Entre los ejemplos de homólogos de CHV se incluyen proteínas de CHV en las que los aminoácidos se han eliminado (por ejemplo, una versión truncada de la proteína, tal como un péptido), insertado, invertido, sustituido y/o derivado (por ejemplo, mediante glicosilación, fosforilación, acetilación, miristoilación, prenilación, palmitoilación, amidación y/o adición de glicerofosfatidil inositol), de manera que el homólogo mantiene una actividad deseada de la proteína natural, tal como, pero no se limita a, la actividad enzimática, actividad importante para el crecimiento vírico, y/o capacidad de obtener una respuesta inmune. Estas actividades se pueden medir utilizando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Los homólogos de proteínas de CHV pueden ser el resultado de la variación alélica natural o la mutación natural. Los homólogos de proteínas de CHV de la presente invención también se pueden producir utilizando técnicas conocidas en el campo que incluyen, pero no se limitan a, modificaciones directas en la proteína o modificaciones en el gen que codifica la proteína utilizando, por ejemplo, técnicas de ADN clásicas o recombinantes para realizar una mutagénesis al azar o dirigida.

El tamaño mínimo de un homólogo de proteína de CHV de la presente invención es un tamaño suficiente para ser codificado por una molécula de ácidos nucleicos capaz de formar un híbrido estable (es decir, se hibrida en condiciones de hibridación astringentes) con la secuencia complementaria de una molécula de ácidos nucleicos que codifica la correspondiente proteína natural. Por lo tanto, el tamaño de la molécula de ácidos nucleicos que codifica dicho homólogo de proteína depende de la composición de ácidos nucleicos y el porcentaje de homología entre la molécula de ácidos nucleicos y la secuencia complementaria. Debería indicarse que el nivel de homología requerido para formar un híbrido estable puede variar dependiendo de si las secuencias homólogas están intercaladas entre las moléculas de ácidos nucleicos o están agrupadas (es decir, localizadas) en regiones distintas de las moléculas de ácidos nucleicos. El tamaño mínimo de dichas moléculas de ácidos nucleicos es habitualmente de por lo menos aproximadamente 12 a aproximadamente 15 nucleótidos de longitud si las moléculas de ácidos nucleicos son ricas en GC y de por lo menos aproximadamente 15 a aproximadamente 17 bases de longitud si son ricas en AT. Por lo tanto, el tamaño mínimo de una molécula de ácidos nucleicos utilizada para codificar un homólogo de proteína de CHV de la presente invención es de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 nucleótidos de longitud. No existe un límite, a parte del límite práctico, en el tamaño máximo de dicha molécula de ácidos nucleicos en el que la molécula de ácidos nucleicos puede incluir una parte de un gen, un gen completo, o múltiples genes, o partes de los mismos. De manera similar, el tamaño mínimo de un homólogo de proteína de CHV de la presente invención es de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 aminoácidos de longitud, dependiendo los tamaños preferidos de si se desean proteínas de longitud completa, de fusión u otras partes funcionales de dichas proteínas.

Una realización de la presente invención es una proteína de CHV que puede proteger a un animal de una enfermedad, preferiblemente mediante la obtención de una respuesta inmune contra el CHV y/o puede detectar la infección por CHV en un animal. El tamaño mínimo de dicha proteína es un tamaño mínimo suficiente para formar un epítipo, un tamaño que habitualmente es de por lo menos aproximadamente 5 a aproximadamente 9 aminoácidos. Tal y como se entiende por los expertos en la materia, un epítipo puede incluir aminoácidos que de forma natural están contiguos entre sí, así como aminoácidos que, debido a la estructura terciaria de la proteína natural, están en una proximidad suficiente grande para formar un epítipo.

La presente invención también incluye mimétopos de proteínas de CHV que se pueden utilizar según los procedimientos descritos para proteínas de CHV de la presente invención. Tal y como se utiliza en la presente invención, un mimétopo de una proteína de CHV de la presente invención se refiere a cualquier compuesto que es capaz de mimetizar la actividad de dicha proteína de CHV, frecuentemente porque el mimétopo tiene una estructura que mimetiza la proteína de CHV. Los mimétopos pueden ser, pero no se limitan a, péptidos que han sido modificados para disminuir su susceptibilidad a la degradación; anticuerpos anti-idiotípicos y/o catalíticos, o fragmentos de los mismos; partes inmunogénicas no proteináceas de una proteína aislada (por ejemplo, estructuras de carbohidratos); y moléculas orgánicas sintéticas o naturales, incluyendo ácidos nucleicos. Dichos mimétopos se pueden diseñar utilizando estructuras de proteínas de la presente invención generadas por ordenador. Los mimétopos también se pueden obtener mediante la generación de muestras de moléculas al azar, tales como oligonucleótidos, péptidos y otras moléculas orgánicas, y el cribado de dichas muestras mediante técnicas de cromatografía de afinidad utilizando el correspondiente compañero de unión.

Una realización de la presente invención es una proteína de fusión, o multivalente, que incluye un dominio que contiene una proteína de CHV unido a otro dominio funcional. Dicho dominio puede ser una proteína completa, o una parte funcional de la misma. Entre los ejemplos de dichos dominios se incluyen no sólo compuestos protectores, tal y como se ha descrito anteriormente, sino también dominios que aumentan la estabilidad de la proteína (por ejemplo, durante la producción, el almacenamiento y/o utilización) o que ayudan en la purificación de la proteína.

Una proteína aislada preferida de la presente invención es una proteína codificada por una molécula de ácidos nucleicos que se hibrida en condiciones de hibridación astringentes con nCIR6₅₅₂, nCUS2₁₁₇₆, nCPK₁₂₀₃, ncgG₁₂₄₈, nCgD₃₅₇, nCgC/CUL45₂₁₀₀, nCdUTP₄₅₉, nCUS9₄₅₀, nCUL48₂₉₁, nCUL52₁₄₄, nCgI₁₅₉, nCgE₇₅₀, nCTK₂₇₉, nCUL51₂₆₁, nCgI₁₀₉₅, nCgE₁₅₆₉, nCUS8.5₂₃₇, nCUS9₃₆₀, nCUL49/CUL48₂₀₄₄, nCUL49₄₂₀, nCUL48₁₂₆₉, nCICP4₆₂₆, nCgL₆₅₅, nCUL₁₈₂₃, nCdUTP₉₁₈, nCUL49.5₂₆₁, nCUL49₂₅₅, y/o nCUL52₇₄₉. También se incluye una proteína que se hibrida en condiciones de hibridación astringentes con nCAsc₉₃₀₀, nCAsc₁₀₀₀₀, nCHin₃₀₀₀, nCHin₁₉₀₀, nCHin₅₅₀₀, y/o nCHin₈₅₀₀. Una proteína aislada preferida adicional está codificada por una molécula de ácidos nucleicos que se hibrida en condiciones de hibridación astringentes con una molécula de ácidos nucleicos que tiene el complemento de la secuencia de ácidos nucleicos SEC ID No: 3, SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 11, SEC ID No: 15, SEC ID No: 20, SEC ID No: 24, SEC ID No: 28, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 38, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 71, SEC ID No: 75, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, y/o SEC ID No: 87; o por una variante alélica de cualquiera de dichas moléculas de ácidos nucleicos. Las proteínas codificadas por las secuencias de ácidos nucleicos SEC ID No: 3, SEC ID No: 5, SEC ID No: 7, SEC ID No: 9, SEC ID No: 11, SEC ID No: 15, SEC ID No: 20, SEC ID No: 24, SEC ID No: 28, SEC ID No: 32, SEC ID No: 33, SEC ID No: 38, SEC ID No: 55, SEC ID No: 57, SEC ID No: 59, SEC ID No: 61, SEC ID No: 65, SEC ID No: 67, SEC ID No: 71, SEC ID No: 75, SEC ID No: 79, SEC ID No: 81, SEC ID No: 83, y SEC ID No: 87 tienen las secuencias de aminoácidos SEC ID No: 4, SEC ID No: 6, SEC ID No: 8, SEC ID No: 10, SEC ID No: 12, SEC ID No: 16, SEC ID No: 18, SEC ID No: 22, SEC ID No: 26, SEC ID No: 30, SEC ID No: 34, SEC ID No: 36, SEC ID No: 88, respectivamente.

La comparación de las secuencias de aminoácidos de CHV SEC ID No: 4, SEC ID No: 6, SEC ID No: 8, SEC ID No: 10, SEC ID No: 16, SEC ID No: 18, SEC ID No: 22, SEC ID No: 26, SEC ID No: 30, SEC ID No: 34, SEC ID No: 36, SEC ID No: 56, SEC ID No: 58, SEC ID No: 60, SEC ID No: 62, SEC ID No: 66, SEC ID No: 68, SEC ID No: 72, SEC ID No: 76, SEC ID No: 80, SEC ID No: 82, SEC ID No: 84, y SEC ID No: 88 con secuencias conocidas indica que ninguna de estas secuencias de aminoácidos de CHV comparten más de aproximadamente un 75% de identidad (muchas, si no todas, comparten una identidad significativamente menor) con una secuencia de aminoácidos conocida.

Una proteína de CHV preferida tiene una secuencia de aminoácidos que es por lo menos aproximadamente un 80%, preferiblemente por lo menos aproximadamente un 85%, más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 90%, incluso más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 95%, e incluso más preferiblemente por lo menos aproximadamente un 99% idéntica a una secuencia de aminoácidos SEC ID No: 4, SEC ID No: 6, SEC ID No: 8, SEC ID No: 10, SEC ID No: 16, SEC ID No: 18, SEC ID No: 22, SEC ID No: 26, SEC ID No: 30, SEC ID No: 34, SEC ID No: 36, SEC ID No: 56, SEC ID No: 58, SEC ID No: 60, SEC ID No: 62, SEC ID No: 66, SEC ID No: 68, SEC ID No: 72, SEC ID No: 76, SEC ID No: 80, SEC ID No: 82, SEC ID No: 84, y/o SEC ID No: 88.

Una proteína de CHV más preferida incluye por lo menos una parte de PCIR6₁₈₃, PCUS2₃₉₁, PCPK₄₀₀, PCgG₄₁₅, PCdUTP₁₅₂, PCUS9₁₄₉, PCUL48₉₇, PCUL52₄₈, PCUL51₈₆, PCgI₅₃, PCTK₉₃, PCgI₃₆₄, PCgE₅₂₂, PCUS8.5₇₈, PCUS9₁₁₉, PCUL49₁₃₉, PCUL48₄₂₂, PCICP4₂₀₈, PCgL₁₇₁, PCdUTP₃₀₅, PCUL49.5₈₆, PCUL49₈₅, y/o PCUL52₂₄₉, así como proteínas codificadas por variantes alélicas de las moléculas de ácidos nucleicos que codifican dichas proteínas. También se prefieren proteínas que incluyen por lo menos una parte de proteínas CgE y/o CUL49. Una proteína de CHV particularmente preferida incluye PCIR6₁₈₃, PCUS2₃₉₁, PCPK₄₀₀, PCgG₄₁₅, PCdUTP₁₅₂, PCUS9₁₄₉, PCUL48₉₇, PCUL52₄₈,

PCUL51⁸⁶, PCgI⁵³, PCTK⁹³, PCgI³⁶⁴, PCgE⁵²², PCUS8.5⁷⁸, PCUS9¹¹⁹, PCUL49¹³⁹, PCUL48⁴²², PCICP4²⁰⁸, PCgL¹⁷¹, PCdUTP³⁰⁵, PCUL49.5⁸⁶, PCUL49⁸⁵, y/o PCUL52²⁴⁹ (que incluyen, pero no se limitan a, las proteínas codificadas, proteínas de longitud completa, proteínas procesadas, proteínas multivalentes).

De manera similar, una proteína de CHV preferida de la presente invención incluye por lo menos una parte de SEC ID No: 4, SEC ID No: 6, SEC ID No: 8, SEC ID No: 10, SEC ID No: 16, SEC ID No: 18, SEC ID No: 22, SEC ID No: 26, SEC ID No: 30, SEC ID No: 34, SEC ID No: 36, SEC ID No: 56, SEC ID No: 58, SEC ID No: 60, SEC ID No: 62, SEC ID No: 66, SEC ID No: 68, SEC ID No: 72, SEC ID No: 76, SEC ID No: 80, SEC ID No: 82, SEC ID No: 84, y/o SEC ID No: 88. Una proteína de CHV particularmente preferida incluye SEC ID No: 4, SEC ID No: 6, SEC ID No: 8, SEC ID No: 10, SEC ID No: 16, SEC ID No: 18, SEC ID No: 22, SEC ID No: 26, SEC ID No: 30, SEC ID No: 34, SEC ID No: 36, SEC ID No: 56, SEC ID No: 58, SEC ID No: 60, SEC ID No: 62, SEC ID No: 66, SEC ID No: 68, SEC ID No: 72, SEC ID No: 76, SEC ID No: 80, SEC ID No: 82, SEC ID No: 84, y/o SEC ID No: 88. También se incluyen proteínas codificadas por variantes alélicas de las moléculas de ácidos nucleicos que codifican dichas proteínas.

La presente invención también incluye un vector recombinante, que incluye por lo menos una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada insertada en cualquier vector capaz de liberar la molécula de ácidos nucleicos de CHV en una célula huésped. El vector puede ser ARN o ADN, procariota o eucariota, y habitualmente es un virus o un plásmido. Los vectores recombinantes se pueden utilizar en la clonación, secuenciación y/o además en la manipulación de moléculas de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención. En la presente invención se describen moléculas de ácidos nucleicos de CHV adecuadas y preferidas para incluir en un vector recombinante.

Una realización de la presente invención es un vector recombinante que comprende un gen de CHV inactivo. Dicho vector recombinante, al que también se hace referencia como un vector de transferencia, se puede utilizar para producir un CHV que comprende un genoma de CHV que tiene un gen inactivo mediante, por ejemplo, la cotransfección de dicho vector de transferencia con un genoma de CHV en una célula huésped y la selección de un CHV que comprende un genoma de CHV recombinante que tiene un gen inactivo. Dicho genoma de CHV recombinante se produce en la célula huésped mediante la recombinación homóloga entre el gen inactivo en el vector de transferencia y el correspondiente gen activo en el genoma de CHV transfectado. Los métodos de transfección, cultivo y purificación para obtener CHV y genomas de CHV recombinantes son conocidos en la técnica; ver, por ejemplo, Graham y otros, 1973, *Virology* 52: 456-467.

Otra realización de la presente invención es un vector recombinante que comprende una molécula de ácidos nucleicos de CHV que incluye una molécula de ácidos nucleicos heteróloga (es decir, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga está localizada en una molécula de ácidos nucleicos de CHV). En la presente invención se describen moléculas de ácidos nucleicos heterólogas adecuadas y preferidas. Dicha molécula de ácidos nucleicos heteróloga puede estar unida operativamente a una secuencia de control de la transcripción, tal y como se ha descrito anteriormente. Un vector recombinante que comprende una molécula de ácidos nucleicos de CHV en el que se inserta una molécula de ácidos nucleicos heteróloga también es un vector de transferencia. Dicho vector de transferencia se puede cotransfectar con un genoma de CHV en una célula huésped para producir un CHV recombinante que tiene un genoma de CHV que incluye una molécula de ácidos nucleicos recombinante, utilizando métodos tal y como se han descrito anteriormente. Los CHV recombinantes se pueden seleccionar mediante la identificación de los CHV que tienen la molécula de ácidos nucleicos heteróloga. Si el vector recombinante comprende un marcador seleccionable en el que se inserta la molécula de ácidos nucleicos heteróloga, también se pueden utilizar métodos de selección, tal y como se han descrito en la presente invención, para identificar CHV recombinantes. Una realización preferida es un vector recombinante que comprende una molécula de ácidos nucleicos de CHV que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en la que se elimina una gran parte de la molécula de ácidos nucleicos de CHV; se mantiene un tamaño suficiente de la molécula de ácidos nucleicos de CHV para permitir que tenga lugar la recombinación homóloga con el correspondiente gen diana en el genoma de CHV. En la sección de Ejemplos se proporcionan ejemplos de inserción de una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un sitio de restricción genómico de CHV y en un gen de CHV, así como la utilización de un marcador seleccionable.

Los vectores de transferencia de la presente invención son preferiblemente capaces de replicarse en huéspedes bacterianos, y particularmente *E. coli*, permitiendo de esta manera una fácil manipulación de las moléculas de ácidos nucleicos de CHV, y, si se incluyen, moléculas de ácidos nucleicos heterólogas, antes de la inserción de dichas moléculas de ácidos nucleicos de CHV en un genoma de CHV. Dichas manipulaciones, incluyendo el cultivo de *E. coli* que comprende dichos vectores, se describen, por ejemplo, en Sambrook y otros, *ibid*.

En una realización, los CHV recombinantes se producen mediante la cotransfección de un grupo de clones de cósmidos solapantes que comprenden el genoma de CHV vírico completo, por lo menos uno de los clones de cósmidos que se han diseñado genéticamente para, por ejemplo, contener un gen de CHV inactivo y/o una molécula de ácidos nucleicos heteróloga. Los detalles de dicho método se presentan en los Ejemplos.

Cualquier célula huésped de cánido es adecuada para la producción de CHV recombinantes. En la presente invención se proporcionan ejemplos de células huéspedes adecuadas y preferidas. Después de la transfección, las células transfectadas se cultivan en un medio eficaz, utilizando técnicas, tales como las descritas en Graham y otros, *ibid*. Tal y como se utiliza en la presente invención, un medio eficaz se refiere a cualquier medio en el que las células transfectadas pueden producir CHV recombinantes. Un medio eficaz es habitualmente un medio acuoso que comprende fuentes de

carbohidratos, nitrógeno y fosfato asimilables, así como sales, minerales, metales y otros nutrientes apropiados, tales como vitaminas, factores de crecimiento y hormonas. El cultivo se lleva a cabo a una temperatura, pH y contenido de oxígeno apropiados para la célula transfectada. Dichas condiciones de cultivo se consideran dentro de la habilidad de un experto en la materia.

Los CHV recombinantes se pueden recuperar de las células transfectadas cultivadas utilizando una combinación de técnicas estándar, tales como, pero sin limitarse a, ciclos de congelación/descongelación, sonicación, centrifugación en gradiente de sacarosa, y/o centrifugación a alta velocidad. Los genomas de CHV recombinantes se pueden recuperar de las células transfectadas cultivadas utilizando una combinación de técnicas estándar, tales como, pero sin limitarse a, las descritas por Walboomers y otros, 1976, *Virology* 74, 256-258.

Preferiblemente, un CHV recombinante o un genoma de CHV recombinante comprendidos en la presente invención se recuperan en forma “sustancialmente pura”. Tal y como se utiliza en la presente invención, “sustancialmente pura” se refiere a la pureza que permite el uso eficaz del CHV o genoma de CHV recombinantes como vacuna sin efectos secundarios negativos sustanciales.

La presente invención también incluye un procedimiento para aumentar la eficacia de la formación de placas de CHV recombinante, facilitando de esta manera la producción de CHV y genomas de CHV recombinantes. La expresión “para aumentar la eficacia de la formación de placas de CHV recombinante” se refiere a la capacidad de aumentar, o potenciar, la producción de CHV por encima de la frecuencia de unidades formadoras de placas producidas cuando un genoma de CHV se transfecta en una célula en ausencia de factores adicionales. El procedimiento incluye la etapa de expresar el gen del factor de transinducción alfa de CHV (es decir, el gen de CUL48, también denominado el gen alfa-tif de CHV) cuando un genoma de CHV se introduce en una célula canina.

Los virus del herpes estudiados hasta la fecha transportan en las células infectadas un activador transcripcional llamado factor de transinducción alfa (también llamado VP16 o Vmw65); ver, por ejemplo, Batterson y otros, 1983, *J. Virol.*, 46: 371-377. Esta proteína transactivadora interacciona, junto con proteínas celulares, con un elemento de la secuencia que actúa en cis presente en las regiones reguladores en dirección 5' de genes inmediatamente tempranos del virus del herpes. Dado que el ADN del virus del herpes purificado es infeccioso en ausencia de alfa-tif, no es absolutamente necesario para la expresión de genes inmediatamente tempranos, pero se ha observado que su presencia en líneas celulares transfectadas de forma estable aumentan la infectividad del ADN vírico del virus del herpes simples de tipo-1; ver, por ejemplo, Werstuck y otros, 1990, *J. Virol.* 64:984-991.

La expresión del gen alfa-tif de CHV se puede realizar de diferentes maneras, que incluyen, pero sin limitarse a, las siguientes. En una realización, un genoma de CHV recombinante se introduce en una célula canina que expresa el factor de transinducción alfa de CHV y las células se cultivan para producir CHV recombinante. Una célula canina que expresa el alfa-tif de CHV es una célula canina que ha sido diseñada genéticamente para producir alfa-tif de CHV de una manera estable o transitoria. Dicha célula canina se puede producir mediante la introducción de una molécula de ácidos nucleicos de CUL48 de la presente invención en una línea celular canina de manera que la molécula de ácidos nucleicos de CUL48 puede dirigir la expresión de alfa-tif activo. Un ejemplo de una molécula de ácidos nucleicos de CUL48 útil es dicho nCUL48₁₂₆₉. Los detalles con respecto a la producción de una célula canina que expresa alfa-tif y la utilización de dicha célula en la producción de CHV y genomas de CHV recombinantes están presentes en los Ejemplos.

En otra realización, la eficacia de formación de placas de CHV recombinantes aumenta mediante la co-introducción de un genoma de CHV recombinante y un gen del factor de transinducción alfa de CHV en una célula canina y el cultivo de la célula para producir CHV recombinantes. El gen del factor de transinducción alfa de CHV se puede introducir como parte de una molécula recombinante de la presente invención. Los detalles con respecto a este procedimiento también se presentan en los Ejemplos.

La presente invención también incluye líneas de células caninas que incluyen un gen de alfa-tif de CHV; dichas líneas celulares son capaces de expresar alfa-tif, facilitando de esta manera la producción de CHV. Un ejemplo de dicha línea celular es una línea celular canina transfectadas con la molécula de ácidos nucleicos de CHV nCUL48₁₂₆₉.

Una realización de la presente invención es una molécula recombinante que incluye una molécula de ácidos nucleicos de CHV unida operativamente a una secuencia del control de la transfección. Dicha molécula recombinante, cuando se introduce en una célula huésped, puede dirigir la expresión de la molécula o moléculas de ácidos nucleicos de CHV, conduciendo de esta manera a la producción de una o más proteínas de CHV de la presente invención. Dicha molécula recombinante preferiblemente es competente en la replicación. Las moléculas de ácidos nucleicos de CHV adecuadas y preferidas a incluir en dicha molécula recombinante son, tal y como se describe en la presente invención, para moléculas de ácidos nucleicos de CHV adecuadas y preferidas *per se*.

Las proteínas de CHV aisladas de la presente invención se pueden producir de diferentes maneras, incluyendo la producción y recuperación de proteínas naturales, la producción y recuperación de proteínas recombinantes, y la síntesis química de las proteínas. En una realización, una proteína aislada de la presente invención se produce mediante el cultivo de una célula capaz de expresar la proteína en condiciones eficaces para producir la proteína, y recuperar la proteína. Una célula preferida a cultivar es una célula recombinante que es capaz de expresar una o más proteínas de CHV, produciéndose la célula recombinante mediante la transformación de una célula huésped con

una o más moléculas de ácidos nucleicos de la presente invención. La transformación de una molécula de ácidos nucleicos en una célula se puede realizar mediante cualquier procedimiento mediante el cual una molécula de ácidos nucleicos se puede insertar en la célula. Entre las técnicas de transformación se incluyen, pero no se limitan a, la transfección, electroporación, microinyección, lipofección, adsorción y fusión a protoplastos. Una célula recombinante puede mantenerse unicelular o puede crecer en un tejido, un órgano o un organismo multicelular. Las moléculas de ácidos nucleicos transformadas de la presente invención pueden permanecer de forma extracromosómica o se pueden integrar en uno o más sitios en un cromosoma de la célula transformada (es decir, recombinante) de manera que se mantiene su capacidad de expresarse. Las moléculas de ácidos nucleicos de CHV adecuadas y preferidas con las que se transforma una célula son, tal y como se describe en la presente invención, para moléculas de ácidos nucleicos de CHV adecuadas y preferidas *per se*.

Las células huésped adecuadas para transformar incluyen cualquier célula que se puede transformar con una molécula de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención. Las células huésped de la presente invención pueden ser capaces de manera endógena (es decir, de manera natural) de producir proteínas de CHV de la presente invención o pueden ser capaces de producir dichas proteínas después de ser transformadas con por lo menos una molécula de ácidos nucleicos de la presente invención. Las células huésped de la presente invención pueden ser cualquier célula capaz de producir por lo menos una proteína de la presente invención, e incluyen células bacterianas, fúngicas (incluyendo levaduras), de parásitos (incluyendo helmintos, protozoos y ectoparásitos), de insectos, de otros animales y plantas. Entre las células huésped preferidas se incluyen células bacterianas, de levadura, de insectos y de mamíferos. Entre las secuencias de control de la transcripción se incluyen cualquier secuencia de control de la transcripción que puede actuar en por lo menos una de las células recombinantes de la presente invención. Los expertos en la materia conocen una serie de dichas secuencias de control de la transcripción. Entre las secuencias de control de la transcripción preferidas se incluyen aquellas que actúan en células bacterianas, de levadura, de insectos y de mamíferos, tales como, pero sin limitarse a, *tac*, *lac*, *trp*, *trc*, oxi-pro, omp/lpp, *rrnB*, bacteriófago lambda (tal como lambda P_L y lambda P_R y fusiones que incluyen dichos promotores), bacteriófago T7, T7lac, bacteriófago T3, bacteriófago SP6, bacteriófago SP01, metalotioneína, feromona alfa, *Pichia* alcohol oxidasa, alfavirus, secuencias de control de la transcripción reguladas por fosfato y reguladas por nitrato, así como otras secuencias capaces de controlar la expresión de genes en células procariotas y eucariotas, que incluyen las descritas en la presente invención para la expresión de moléculas de ácidos nucleicos heterólogas, incluyendo las regiones endógenas de control de la transcripción de CHV.

Las células recombinantes de la presente invención se pueden utilizar para producir una o más proteínas mediante el cultivo de dichas células en condiciones eficaces para producir dicha proteína, y recuperación de la proteína. Las condiciones eficaces para producir una proteína incluyen, pero no se limitan a, medios apropiados, biorreactor, temperatura, pH, condiciones de oxígeno que permitan la producción de la proteína. Dichas condiciones de cultivo se consideran dentro de la habilidad de un experto en la materia.

Dependiendo del vector y el sistema huésped utilizados para la producción, las proteínas de CHV resultantes pueden permanecer en la célula recombinante; secretarse en el medio de fermentación; secretarse en un espacio entre dos membranas celulares, tales como el espacio periplásmico en *E. Coli*; o retenerse en la superficie externa de una membrana celular o vírica.

La expresión “recuperación de la proteína” se refiere simplemente a recoger todo el medio de fermentación que contiene a la proteína y no necesariamente supone etapas adicionales de separación o purificación. Las proteínas de la presente invención se pueden purificar utilizando una serie de técnicas estándar de purificación de proteínas, tales como, pero no se limitan a, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, filtración, electroforesis, cromatografía de interacción hidrofóbica, cromatografía de filtración por geles, cromatografía de fase inversa, cromatografía en concanavalina A, cromatofocusing y solubilización diferencial. Las proteínas de la presente invención se recuperan en forma “sustancialmente pura”. Tal y como se utiliza en la presente invención, “sustancialmente pura” se refiere a una pureza que permite la utilización eficaz de la proteína como composición terapéutica o de diagnóstico. Una composición terapéutica para animales, por ejemplo, no debería mostrar una toxicidad sustancial y debería ser capaz de estimular la producción de anticuerpos en animales tratados.

La presente invención también incluye anticuerpos aislados capaces de unirse selectivamente a una proteína de CHV de la presente invención o a un mimétopo de la misma. A dichos anticuerpos también se hace referencia en la presente invención como anticuerpos anti-CHV. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que han sido extraídos de su medio natural. El término “aislados” no se refiere al estado de pureza de dichos anticuerpos. Por lo tanto, los anticuerpos aislados pueden incluir anti-suero que contiene dichos anticuerpos, o anticuerpos que han sido purificados hasta grados diversos.

Tal y como se utiliza en la presente invención, el término “se une selectivamente” se refiere a la capacidad de los anticuerpos de la presente invención de unirse preferencialmente a proteínas específicas y mimétopos de las mismas de la presente invención. La unión se puede medir utilizando una serie de procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser anticuerpos policlonales o monoclonales. Entre los anticuerpos de la presente invención se incluyen equivalentes funcionales, tales como fragmentos de anticuerpos y anticuerpos diseñados genéticamente, incluyendo anticuerpos de cadena única, que son capaces de unirse selectivamente a por lo menos uno de los epítopos de la proteína o mimétopo utilizado para obtener los anticuerpos. Los anticuerpos de la

presente invención también incluyen anticuerpos quiméricos que pueden unirse a más de un epítipo. Los anticuerpos preferidos se desarrollan en respuesta a proteínas, o mimétos de las mismas, que están codificadas, por lo menos en parte, por una molécula de ácidos nucleicos de la presente invención.

5 Un procedimiento preferido para producir anticuerpos de la presente invención incluye (a) administrar a un animal una cantidad eficaz de una proteína o un mimétipo de la misma de la presente invención para producir los anticuerpos y (b) recuperar los anticuerpos. En otro procedimiento, los anticuerpos de la presente invención se producen de manera recombinante utilizando técnicas según se han descrito hasta ahora para producir proteínas de CHV de la presente invención. Los anticuerpos desarrollados contra proteínas o mimétos definidos pueden ser ventajosos, ya que dichos anticuerpos no están sustancialmente contaminados con anticuerpos contra otras sustancias que podrían de lo contrario provocar interferencias en un ensayo de diagnóstico o en un ensayo para monitorizar la administración de CHV recombinante, o provocar efectos secundarios si se utiliza en una composición terapéutica.

15 Los anticuerpos de la presente invención tiene una serie de usos potenciales que están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, dichos anticuerpos se pueden utilizar (a) como compuestos para monitorizar la administración de CHV recombinante o genoma de CHV recombinante, (b) como compuestos terapéuticos para inmunizar de manera pasiva un animal con el fin de proteger al animal de una infección por CHV, y/o (c) como reactivos en ensayos para detectar una infección por CHV.

20 Una realización de la presente invención es una composición terapéutica que comprende una molécula de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención. Tal y como se utiliza en la presente invención, una composición terapéutica, o vacuna, es una formulación que, cuando se administra a un animal de una manera eficaz, es capaz de proteger a ese animal de una enfermedad contra la que está dirigida la composición terapéutica. Algunas composiciones terapéuticas de la presente invención pueden modular (es decir, producir o suprimir) una respuesta inmune para proteger a un animal de una enfermedad, mientras que otras composiciones terapéuticas pueden proteger a un animal de otras maneras, tal y como se describe en la presente invención. Una composición terapéutica de la presente invención se puede utilizar para evitar y/o tratar una enfermedad dependiendo de si la composición se administra como profiláctico o después de que el animal haya padecido la enfermedad.

30 Una composición terapéutica de la presente invención, cuando se administra a un animal de una manera eficaz, puede infectar las células del animal (de una manera esencialmente no dañina para el animal) y dirigir la producción de un compuesto protector capaz de proteger al animal de una enfermedad a tratar por la composición terapéutica. Si un CHV recombinante incluye un compuesto protector en su envoltura y/o cápside, el CHV puede actuar como un inmunogen *per se*.

35 Tal y como se describe en la presente invención, las composiciones terapéuticas se pueden diseñar para tratar una serie de enfermedades, dependiendo de la naturaleza de la molécula o moléculas de ácidos nucleicos heterólogas incluidas en dichos CHV recombinantes y genomas de CHV recombinantes. En la presente invención se describen ejemplos de dichas enfermedades y la naturaleza de las correspondientes moléculas de ácidos nucleicos heterólogas. Además, las composiciones terapéuticas de la presente invención pueden comprender vacunas multivalentes. Por ejemplo, un genoma de CHV puede codificar una serie de compuestos protectores y/o se pueden administrar más de un genoma de CHV recombinante y/o CHV recombinante. La presente invención también incluye la utilización de un CHV recombinante o genoma de CHV recombinante para proteger a un animal contra la infección por CHV. Dicha composición terapéutica puede, pero no necesariamente, incluir una molécula de ácidos nucleicos heteróloga.

45 Una composición terapéutica de la presente invención se administra preferiblemente a un cánido, debido a su especificidad del rango de huéspedes de CHV. Entre los cánidos adecuados se incluyen perros (incluyendo perros domesticados y perros salvajes), zorros, lobos, chacales, coyotes y otros miembros de la familia Canidae. Entre los cánidos a tratar particularmente preferidos se incluyen los perros domesticados.

50 Sin embargo, está también dentro del alcance de la presente invención administrar composiciones terapéuticas a otros animales. El CHV recombinante se puede administrar a cualquier animal susceptible de dicha terapia. Aunque sin estar unido a ninguna teoría, se cree que dosis suficientemente elevadas de una composición de CHV recombinante de la presente invención pueden ser infecciosas en otros animales, particularmente otros mamíferos. El visón y otros tipos de mamíferos similares al visón (por ejemplo, los de la familia Mustelidae, tales como armiños, hurones, pescadores, martas, nutrias y comadrejas), en particular, pueden ser susceptibles a la infección por CHV, tal y como se sugiere por la capacidad del CHV de infectar células pulmonares del visón. El rango de huéspedes de CHV recombinante de la presente invención también se puede alterar, tal y como se describe en la presente invención, para infectar otras células animales. También debe indicarse que los genomas de CHV de la presente invención se pueden administrar como vacunas de ADN desnudo o combinados con otros portadores (por ejemplo, liposomas). Según estas realizaciones, a cualquier animal, incluyendo, pero sin limitarse a, mamíferos, aves, anfibios y artrópodos (incluyendo arácnidos e insectos) se puede administrar una composición terapéutica de la presente invención. Entre los animales preferidos a tratar se incluyen perros, gatos, humanos, hurones, perros de las praderas, otros roedores, caballos, ganado, ovejas, cerdos y aves de corral, así como otros animales domésticos, animales de trabajo, animales para alimentos económicos y animales de zoológico.

Las composiciones terapéuticas de la presente invención se pueden formular en un excipiente que el animal a tratar puede tolerar. Entre los ejemplos de dichos excipientes se incluyen agua, solución salina, solución de Ringer, solución

de dextrosa, solución de Hank y otras soluciones acuosas de sales fisiológicamente equilibradas. Otras formulaciones útiles incluyen suspensiones que contienen agentes potenciadores de la viscosidad, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Los excipientes también pueden contener cantidades menores de aditivos, tales como sustancias que aumentan la isotonicidad y la estabilidad química. Entre los ejemplos de soluciones tampón se incluyen

5 tampón fosfato, tampón bicarbonato y tampón Tris. Las formulaciones estándar pueden ser inyectables líquidos o sólidos que se pueden administrar en un líquido adecuado como una suspensión o solución para inyección. De este modo, en una formulación no líquida, el excipiente puede comprender dextrosa, albúmina de suero humano, conservantes, etc. al que se puede añadir agua estéril o solución salina antes de la administración.

10 En una realización de la presente invención, la vacuna también puede incluir un adyuvante y/o un portador. Una ventaja de las vacunas vivas basadas en virus, tales como los CHVs recombinantes de la presente invención, es que los adyuvantes y los portadores no son necesarios para producir una vacuna eficaz, y en algunos casos, se eliminarían las ventajas de vacunas de CHV recombinantes de la presente invención por el uso de algunos adyuvantes. Sin embargo, debería indicarse que la utilización de adyuvantes o portadores no está descartada por la presente invención. Los

15 adyuvantes son habitualmente sustancias que generalmente aumentan la respuesta inmune de un animal a un antígeno específico. Entre los adyuvantes adecuados se incluyen, pero no se limitan a, otros componentes de la pared de células bacterianas; sales basadas en aluminio; sales basadas en calcio; sílice; polinucleótidos; toxoides; proteínas del suero; otras proteínas de recubrimiento vírico; otras preparaciones derivadas de bacterias; adyuvantes de copolímeros en bloque, tales como adyuvante Titermax™ de Hunter (Vaxcel™, Inc. Norcross, GA); adyuvantes Ribi (disponible de Ribi ImmunoChem Research, Inc., Hamilton, MT); y saponinas y sus derivados, tales como Quil A (disponible de Superfos Biosector A/S, Dinamarca). Los portadores son habitualmente compuestos que aumentan la vida media de una composición terapéutica en el animal tratado. Entre los portadores adecuados se incluyen, pero no se limitan a, formulaciones poliméricas de liberación controlada, implantes biodegradables, liposomas, bacterias, virus, aceites, ésteres y glicoles.

25 En una realización, una composición terapéutica de la presente invención se administra a un animal de una manera eficaz para permitir que el animal produzca suficiente o suficientes compuestos protectores y/o para lograr directamente una respuesta inmune suficiente para proteger al animal de una enfermedad. Los protocolos aceptables para administrar composiciones terapéuticas de una manera eficaz incluyen la enumeración del tamaño de dosis individuales, el número de dosis, la frecuencia de la administración de las dosis, y el modo de administración. La determinación de dichos protocolos se puede realizar por los expertos en la materia. Una dosis única adecuada es una dosis que es capaz de proteger a un animal de una enfermedad cuando se administra una o más veces durante un periodo de tiempo adecuado.

35 Una dosis única preferida de una CHV recombinante de la presente invención varía entre aproximadamente 1×10^4 y aproximadamente 1×10^7 unidades formadoras de placas de virus (pfu) por kilogramo de peso corporal del animal. Las vacunas de refuerzo se pueden administrar desde aproximadamente 2 semanas hasta varios años después de la vacuna original. Las vacunas de refuerzo se administran preferiblemente cuando la respuesta inmune del animal se vuelve insuficiente para proteger al animal de una enfermedad. Un programa de administración preferido es el que desde aproximadamente 1×10^4 hasta aproximadamente 1×10^7 unidades formadoras de placas de virus por kilogramo

40 (kg) de peso corporal del animal se administran desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 veces durante un periodo de tiempo de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 meses. Entre los modos de administración se pueden incluir, pero no se limitan a, rutas subcutánea, intradérmica, intravenosa, intranasal, oral, transdérmica e intramuscular.

45 Un genoma de CHV recombinante se puede administrar de diversas maneras, siendo preferidas las rutas de administración intramuscular, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intranasal y oral. Una dosis única preferida de un genoma de CHV recombinante varía desde aproximadamente 1 nanogramo (ng) hasta aproximadamente 100 microgramos (μg), dependiendo de la ruta de administración y/o el procedimiento de liberación, tal y como se puede determinar por los expertos en la materia; ver, por ejemplo, Wolf y otros, 1990, *Science* 247, 1465-1468. Entre los procedimientos de liberación adecuados se incluyen, por ejemplo, administración por inyección, como gotas, administración por aerosol y/o administración tópica. Entre los excipientes adecuados se incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas fisiológicamente aceptables (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato, así como otras descritas anteriormente), liposomas (incluyendo liposomas neutros o catiónicos), y otros vehículos basados en membranas lipídicas (por ejemplo, micelas o membranas celulares).

55 En una realización, una composición terapéutica de la presente invención se administra a una hembra para proteger a sus cachorros de una enfermedad. En este procedimiento, a la hembra se le administra la composición terapéutica en el momento en el que sea capaz de desarrollar una respuesta inmune, de manera que puede transferir pasivamente a sus cachorros anticuerpos producidos contra un compuesto protector de la presente invención. Dicho procedimiento también se puede utilizar para proteger a los cachorros de la infección por CHV y es particularmente útil ya que los neonatos son los más afectados por la infección por CHV.

La eficacia de una composición terapéutica de la presente invención para proteger a un animal de una enfermedad se puede estudiar de diversas maneras incluyendo, pero sin limitarse a, la detección de proteína o ARN protectores en el animal tratado, la detección de anticuerpos protectores en el animal tratado, la detección de inmunidad celular en el animal tratado, o la estimulación del animal tratado con un agente infeccioso adecuado, u otro componente de la enfermedad, para determinar si el animal está entonces protegido de la enfermedad provocada por dicho agente u otro componente. Dichas técnicas son conocidas por los expertos en la materia. En una realización, los anticuerpos anti-

CHV de la presente invención se utilizan para monitorizar la infección por CHV recombinante y se pueden utilizar para distinguir las infecciones naturales de las infecciones que utilizan CHV recombinante de la presente invención (es decir, mediante la utilización de anticuerpos que reconocen específicamente CHV recombinante de la presente invención, o bien, el virus natural).

En una realización, la eficacia de una composición terapéutica de la presente invención se puede mejorar mediante la coadministración de (a) un CHV recombinante o genoma de CHV recombinante y (b) un compuesto protector (por ejemplo, vacuna de subunidades) codificado por una molécula de ácidos nucleicos de CHV o una molécula de ácidos nucleicos heteróloga presente en el genoma de CHV. Aunque sin estar unido a ninguna teoría, se cree que la administración de un compuesto protector conjuntamente con el CHV o el genoma de CHV recombinantes puede reforzar la respuesta inmune, particularmente la titulación de anticuerpos. El compuesto protector se puede administrar antes de, concomitante con, y/o después de la administración del CHV o genoma de CHV recombinantes. El compuesto protector se puede producir de forma natural, recombinante o sintética. El compuesto protector debería ser suficientemente puro para permitir el uso eficaz del compuesto como vacuna, es decir, no debería causar efectos secundarios sustanciales. El compuesto protector se puede unir (es decir, conjugar) a un portador u otro material que aumente la inmunogenicidad del compuesto.

La presente invención también incluye la utilización de moléculas de ácidos nucleicos de CHV, proteínas de CHV, y anticuerpos anti-CHV en la preparación de una composición terapéutica para proteger a los animales de la infección por CHV. Los procedimientos para administrar dichas composiciones a cánidos son conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, una dosis única preferida de una composición terapéutica de proteínas, mimétopos o anticuerpos varía desde aproximadamente 1 microgramo (μg) hasta aproximadamente 10 miligramos (mg) de la composición terapéutica por kilogramo de peso corporal del animal. Las vacunas de refuerzo se pueden administrar desde aproximadamente 2 semanas hasta varios años después de la administración original. Las vacunas de refuerzo se administran preferiblemente cuando la respuesta inmune del animal se vuelve insuficiente para proteger al animal de una enfermedad. Un programa de administración preferido es el que desde aproximadamente 10 μg hasta aproximadamente 1 mg de la composición terapéutica por kg de peso corporal del animal se administran desde aproximadamente una hasta aproximadamente 2 veces durante un periodo de tiempo desde aproximadamente 2 semanas hasta aproximadamente 12 meses. Entre los modos de administración se pueden incluir, pero no se limitan a, rutas subcutánea, intradérmica, intravenosa, intranasal, oral, transdérmica e intramuscular. Una molécula de ácidos nucleicos de CHV, incluyendo moléculas recombinantes, se puede administrar tal y como se describe en la presente invención, para la administración de genomas de CHV o CHV de la presente invención. Las moléculas recombinantes que incluyen moléculas de ácidos nucleicos heterólogas también se pueden utilizar como composiciones terapéuticas para proteger a un animal de una enfermedad, utilizando los procedimientos tal y como se han descrito en la presente invención.

También está en el alcance de la presente invención la utilización de proteínas de CHV, mimétopos, moléculas de ácidos nucleicos de CHV y anticuerpos anti-CHV de la presente invención como reactivos de diagnóstico para detectar la infección por CHV. Los procedimientos para utilizar dichos reactivos de diagnóstico para diagnosticar la infección son bien conocidos por los expertos en la materia.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Debe indicarse que los Ejemplos incluyen una serie de técnicas de biología molecular, virología, microbiología, inmunología y bioquímica que se considera que son conocidas por los expertos en la materia. La descripción de dichas técnicas se puede encontrar, por ejemplo, en Sambrook y otros, *ibid.*; Ausubel y otros, 1993, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene/Wiley Interscience, Nueva York, NY; Graham y otros, *ibid.*; y referencias relacionadas. Las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos de la presente invención se compararon con secuencias conocidas utilizando BLAST (NCBI) y DNAsis (Hitachi Software, San Bruno, CA).

Ejemplo 1

Este ejemplo demuestra el aislamiento ciertas moléculas de ácidos nucleicos de CHV de la presente invención.

Las moléculas de ácidos nucleicos de GHV descritas se amplificaron a partir de un genoma de CHV mediante amplificación por PCR utilizando una serie de cebadores diseñados teniendo en cuenta las secuencias de virus de herpes publicadas. Se utilizaron las siguientes condiciones para la PCR: 0,2 milimolar (mM) de dNTPs, 1 μM de cada cebador, 1X de tampón de PCR (disponible en Perkin Elmer Cetus, Emeryville, CA), 50 ng de ADN de CHV (aislado de la cepa D 004 de CHV tal y como se ha descrito en el Ejemplo 2) y 0,5 μl de una ADN polimerasa termoestable, todo en un volumen total de 100 μl . Las reacciones de PCR incluían una desnaturalización inicial durante 3 minutos a 95°C, 5 ciclos de 1 minuto, cada uno a 95°C, 35°C durante 1 minuto, 72°C durante 1 minuto, 35 ciclos de 1 minuto, cada uno a 95°C, 37°C durante 1 minuto, 72°C durante 1 minuto, y finalmente 10 minutos a 72°C. Los productos resultantes de la PCR se clonaron directamente en el vector de clonación pCRII TA (disponible en Invitrogen Corp., San Diego, CA) según las especificaciones del fabricante. A continuación se describen los cebadores que tuvieron éxito en la amplificación de fragmentos de un genoma de CHV, los cuales se determinó que eran muy ricos en AT en comparación con otros genomas de virus del herpes.

A. Aislamiento de una molécula de ácidos nucleicos que incluye un gen parcial de dUTPasa de CHV y un gen parcial de UL51 de CHV

Los siguientes cebadores se diseñaron utilizando la secuencia de la proteína dUTPasa derivada de HSV-1 (McGeoch y otros, 1988, *J. Gen. Vir.* 69, 1531-1574), EHV-4 (Riggio y otros, 1993, *Arch. Virol.* 133, 171-178), BHV-1 (Liang y otros, 1993, *Virology* 195, 42-50), y EBV (Lees y otros, 1993, *Virology*, 195, 578-586): Cebador 212S (directo de dUTPasa) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' GG CGA ATT CCI AAR MGI GAI GAR GAY G 3', indicada en la presente invención como la SEC ID No: 39; y Cebador 365A (inverso de dUTPasa) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' C GCG GAT CCI GTI SWI CCY AAI CC 3', indicada en la presente invención como la SEC ID No: 40. Estos cebadores condujeron a la amplificación de un fragmento de aproximadamente 743 nucleótidos, que era significativamente más grande que lo esperado. El análisis de la secuencia de ácidos nucleicos, descrito en el Ejemplo 3, indicó que el fragmento de 743 nucleótidos contenía parte del gen de CUL51 así como parte del gen de CdUTPasa; por lo tanto, el fragmento se indicó como nCdUTP/CUL51₇₄₃. El análisis de la secuencia de ácidos nucleicos también indicó que el cebador inverso de dUTPasa realmente se hibridó a una región del genoma del ADN de HV dentro del gen de CUL51 en lugar del gen de CdUTPasa. Se cree que el cebado defectuoso ("mispriming") se debió a la posición del nucleótido 19 de la SEC ID No: 40 siendo éste una Y en lugar de una R; la secuencia del segundo habría encajado mejor con la región de cebado diana, aproximadamente 290 nucleótidos en dirección 5' desde el extremo 3' de la molécula de ácidos nucleicos nCdUTP/CUL51₇₄₃. Este resultado demuestra la sensibilidad de la amplificación de PCR con respecto al diseño del cebador.

B. Aislamiento de una molécula de ácidos nucleicos de gE de CHV

Los siguientes cebadores se diseñaron utilizando la secuencia de la proteína gE derivada de FHV-1 (Spatz y otros, 1994, *J. Gen. Vir.* 75, 1235-1244), EHV-1 (Elton y otros, 1991, *Gene* 101, 203-208), y BHV-1 (Leung-Tack y otros, 1994, *Virology* 199, 409-421): Cebador 197S (directo de gE) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' GGC GAA TTC TAY CAY WSI CAY GTI TA 3', indicada en la presente invención como la SEC ID No: 41; y Cebador 441A (inverso de gE) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' CGC GGA TCC RTC RTT ISW IGG DAI ISW IGT 3', indicada en la presente invención como SEC ID No: 42. Estos cebadores condujeron a la amplificación de un fragmento de aproximadamente 750 nucleótidos, al que se hace referencia en la presente invención como nCgE₇₅₀.

C. Aislamiento de una molécula de ácidos nucleicos de TK de CHV

Los siguientes cebadores se diseñaron utilizando la secuencia de la proteína TK derivada de HSV-1 (McGeoch y otros, 1988, *ibid.*), HSV-2 (Kit y otros, 1987, *Antimicrob. Agents Chemother.* 31, 1483-1490), BHV-1 (Kit y otros, Patente U.S.A. No. 4703011, concedida el 27 de octubre de 1987), FHV-1 (Nunberg y otros, 1989, *J. Virol.* 63, 3240-3249), EHV-1 (Robertson y otros, 1988, *Nuc. Acids. Res.* 16, 11303-11317) y PRV (Prieto y otros, 1991, *J. Gen. Virol.* 72, 1435-1439): Cebador EJH002 (directo de TK) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' GGC GAA TTC GGI AAR WSI ACI RC 3', indicada en la presente invención como la SEC ID No: 43; y Cebador EJH004 (inverso de TK) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' GGC GGA TCC GGT TGI CKR TC 3', indicada en la presente invención como SEC ID No: 44. Estos cebadores condujeron a la amplificación de un fragmento de aproximadamente 280 nucleótidos, al que se hace referencia en la presente invención como nCTK₂₈₀.

D. Aislamiento de una molécula de ácidos nucleicos que incluye los genes de gC y UL45 de CHV

Los siguientes cebadores se diseñaron utilizando las secuencias de gC y UL45 derivadas de Limbach y otros, *ibid.*: Cebador gC sentido que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' CGC GGA TCC AAG GTA ATA AGT CAA AAT GAG 3', indicada en la presente invención como la SEC ID No: 45; y Cebador gC antisentido (inverso de gE) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' CGC GGA TCC GAC AAA AAC AAA AAG TAA TG 3', indicada en la presente invención como SEC ID No: 46. Estos cebadores condujeron a la amplificación de un fragmento de aproximadamente 2100 nucleótidos, al que se hace referencia en la presente invención como nCgC/CUL45₂₁₀₀.

E. Intento de aislar un gen de ribonucleótido reductasa de CHV

Los siguientes cebadores se diseñaron utilizando la secuencia de la proteína de la subunidad pequeña de la subunidad de ribonucleótido derivada de HSV-1 (McGeoch y otros, 1988, *ibid.*), PRV (Dewind y otros, 1993, *J. Gen. Virol.* 74, 351-359), EHV-1 (Telford y otros, 1992, *Virology* 189, 304-316) y BHV-1 (Simard y otros, 1992, *Virology* 190, 689-701): Cebador EJH021 (directo de RR) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' CCG AAT TCY TIA TGA THY TIA THG ARG G 3', indicada en la presente invención como la SEC ID No: 47; y Cebador EJH022 (inverso de RR) que tenía la secuencia de ácidos nucleicos 5' CCG GAT CCY TCR AAR AAR TTI GTR TGY TT 3', indicada en la presente invención como SEC ID No: 48. Estos cebadores no condujeron a la amplificación de un fragmento bajo una serie de condiciones de magnesio y amplificación, sugiriendo la falta de una región codificante para una subunidad pequeña de ribonucleótido reductasa en CHV. Como control, se observó que estos cebadores eran capaces de amplificar fácilmente un fragmento de subunidad pequeña de ribonucleótido reductasa a partir de un genoma de FHV.

Ejemplo 2

Este Ejemplo describe la producción de bibliotecas genómicas de CHV.

- 5 Se obtuvo de ATCC la cepa D 004 del virus de herpes canino (Binn y otros, 1967, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 126, 140). Los virus se propagaron en células de riñón canino de Madin-Darby (MDCK) según los procedimientos virológicos estándar. El ADN vírico se preparó a partir de células MDCK infectadas con CHV mediante los procedimientos descritos anteriormente; ver, por ejemplo, Walboomers y otros, *ibid.* El ADN vírico se digirió con las endonucleasas de restricción *HindIII*, *PstI*, *EcoRI* o *XbaI*, y los digestos resultantes se clonaron en el vector pSP72 (disponible en
10 Promega Corp., Madison, WI) o pLitmus 28 ó 38 (disponible en New England Biolabs, Beverly, MA). El ADN se preparó a partir de los plásmidos recombinantes resultantes y los insertos se clasificaron según el tamaño.

Ejemplo 3

- 15 Este Ejemplo describe el aislamiento de moléculas de ácidos nucleicos del fragmento de restricción genómico *HindIII* que contiene las secuencias de ácidos nucleicos de CdUTPasa y la secuenciación de ácidos nucleicos de por los menos las regiones de estas moléculas de ácidos nucleicos.

- La molécula de ácidos nucleicos nCdUTP/CUL51₇₄₃, producida tal y como se ha descrito en el Ejemplo 1, se marcó
20 con ³²P o digoxigenina (disponible en Boehringer Mannheim Biochemicals (BMB), Indianapolis, IN) y se utilizó para cribar la biblioteca que contenía el fragmento *HindIII* de CHV, mediante la hibridación de colonias o Southern blotting. Dos clones se hibridaron con nCdUTP/CUL51₇₄₃, uno conteniendo un fragmento *HindIII* de aproximadamente 3000 nucleótidos, al que se hace referencia en la presente invención como nCHin₃₀₀₀, y otro conteniendo un fragmento *HindIII* de aproximadamente 1900 nucleótidos, al que se hace referencia en la presente invención como nCHin₁₉₀₀.
25 Los fragmentos *HindIII* se caracterizaron además mediante el mapeo de restricción, tal y como se muestra en la figura 1. También se muestra la localización relativa de nCdUTP/CUL51₇₄₃ (al que se hace referencia en la misma como nCdUTP₇₄₃) con respecto a los fragmentos *HindIII*.

- Las moléculas de ácidos nucleicos nCdUTP/CUL51₇₄₃, nCHin₃₀₀₀ y nCHin₁₉₀₀ se sometieron a un análisis de se-
30 cuencias de ADN utilizando una estrategia de secuenciación tal y como se describe en la figura 1. Entre estas secuencias obtenidas estaban la SEC ID No: 13 y la SEC ID No: 14, que incluye la SEC ID No: 15 y la SEC ID No: 33, así como las SEC ID No: 21, SEC ID No: 23, SEC ID No: 25 y SEC ID No: 27. Las localizaciones relativas de los genes incluidos en estas secuencias (es decir, los genes de CUL52, CUL51, CdUTPasa y CUL48) se muestran en la figura 1. También se muestra la localización aparente del gen de CUL49.

- 35 La SEC ID No: 13 y la SEC ID No: 14 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCdUTP/CUL51₇₄₃. La SEC ID No: 13 incluye una región codificante parcial de una proteína CdUTPasa de aproximadamente 152 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCdUTP₄₅₉ y representada por la SEC ID No: 15, suponiendo un primer codón "in-frame" que comprende aproximadamente los nucleótidos 3-5 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 459-461 de la SEC ID No: 13. La
40 secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCdUTP₁₅₂ está representada por la SEC ID No: 16. La SEC ID No: 14 incluye una región codificante parcial de una proteína CUL51 de aproximadamente 86 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUL51₂₆₁ y representada por la SEC ID No: 33, suponiendo un primer codón "in-frame" que comprende aproximadamente los nucleótidos 1-3 y un codón de finalización que comprende aproximadamente
45 los nucleótidos 259-261 de la SEC ID No: 14. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCUL51₈₆ está representada por la SEC ID No: 34.

- La SEC ID No: 21 y la SEC ID No: 23 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCUL48₂₉₄. La SEC ID No: 21 incluye una región codificante parcial de una proteína CUL48 de
50 aproximadamente 97 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUL48₂₉₁ y representada por la SEC ID No: 24, suponiendo un primer codón "in-frame" que comprende aproximadamente los nucleótidos 3-5 de la SEC ID No: 21. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCUL48₉₇ está representada por la SEC ID No: 22.

- La SEC ID No: 25 y la SEC ID No: 27 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos
55 cadenas complementarias de nCUL52₁₄₆. La SEC ID No: 25 incluye una región codificante parcial de una proteína CUL52 de aproximadamente 48 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUL52₁₄₄ y representada por la SEC ID No: 28, suponiendo un primer codón "in-frame" que comprende aproximadamente los nucleótidos 1-3 de la SEC ID No: 25. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCUL52₄₈ está representada por la SEC ID No: 26.

Ejemplo 4

- Este Ejemplo describe un procedimiento para identificar enzimas de restricción que realizan una división limitada
65 del genoma de CHV. También se describe el aislamiento y la secuenciación de un fragmento *AseI* que contiene la región US completa de CHV.

En el ADN de CHV se evaluaron los sitios de reconocimiento para diversas enzimas de restricción con sitios de reconocimiento de 8 bases, o más grandes. No se encontraron sitios para las enzimas *Sse8387I*, *I-Sce-I* o *NotI*. Se halla-

ron dos sitios *AscI*, que se mapearon a sitios en las repeticiones invertidas que rodean a la región US, específicamente en el gen de CHV US2 (ver figura 2). Los fragmentos *AscI*, de 9,3, 10,0 y aproximadamente 100-120 kilobases (kb), se clonaron en pLitmus 38 y se sometieron a un análisis de mapeo de enzimas de restricción. El mapa de restricción del fragmento *AscI* de 9,3 kb, indicado en la presente invención como nCAsc9300, se muestra en la figura 2; este fragmento contiene aparentemente la región CUS completa, así como partes pequeñas de las regiones IR interna y terminal. El fragmento romo *AscI* de 10,0 kb, indicado en la presente invención como nCAsc10000, contiene la mayor parte de la región IR terminal y se muestra en la figura 3. El fragmento romo *AscI* de aproximadamente 100-120 kb contiene el resto del genoma de CHV. Ambos sitios *AscI* se localizan justo en el 5' de las copias diploides del homólogo de CHV del gen de IR6 de EHV-1 (Breedon y otros, 1992, *Virology* 191, 649-660), y el orf de BHV-1 (Leung-Tack y otros, *ibid.*). Los sitios *AscI* parecen estar localizados en un marco de lectura abierto que es el homólogo del gen de US1 de EHV (Breedon y otros, *ibid.*) y el gen de US2 de HSV-1 (McGeoch y otros, 1985, *J. Mol. Biol.* 181, 1-13), aunque el tamaño es un poco diferente de estos otros genes. No se ha atribuido ninguna función al producto génico de US2 de HSV-1, pero se ha observado que es indispensable para el crecimiento en el cultivo de tejidos y para atenuar el virus (Meignier y otros, 1988, *Virology* 162, 251-254).

Las moléculas de ácidos nucleicos nCAsc₉₃₀₀ y nCAsc₁₀₀₀₀ se sometieron a un análisis de secuencias de ADN utilizando una estrategia tal y como se ha descrito en la figura 2 y la figura 3. Entre las secuencias obtenidas estaban la SEC ID No: 1, SEC ID No: 2, SEC ID No: 17, SEC ID No: 19, SEC ID No: 29 y SEC ID No: 31. Las localizaciones relativas de los genes incluidos en estas secuencias (es decir, los genes de CUS9, CgI, CgD, CgG, CPK, CUS2 y CIR6) se muestran en la figura 2 y la figura 3. También se muestra la localización putativa del gen de CgE.

La SEC ID No: 1 y la SEC ID No: 2 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCUS₅₄₉₅. La traducción de la SEC ID No: 1 y la SEC ID No: 2 indica que la molécula de ácidos nucleicos nCUS₅₄₉₅ codifica las proteínas CIR6, CUS2, CPK y CgG así como una parte de una proteína CgD. Específicamente, la SEC ID No: 2 incluye: una región codificante de una proteína CIR6 de aproximadamente 183 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCIR6₅₅₂ y representada por la SEC ID No: 3, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 4566-4568 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 5115-5117 de la SEC ID No: 2; y una región codificante de una proteína CUS2 de aproximadamente 391 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUS2₁₁₇₆ y representada por la SEC ID No: 5, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 3232-3234 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 4405-4407 de la SEC ID No: 2. Las secuencias de aminoácidos de las proteínas codificadas respectivas PCIR6₁₈₃ y PCUS2₃₉₁ están representadas por la SEC ID No: 4 y la SEC ID No: 6. Se observó que una parte de la SEC ID No: 3, desde aproximadamente el nucleótido 232 hasta aproximadamente el nucleótido 548, era similar al Banco de Genes Acceso No. X90423, tal y como se ha descrito por Remond y otros, 1996, *ibid.* Sin embargo, la secuencia parcial publicada parece contener errores de secuenciación, en que se hallaron una inversión G-C y dos desplazamientos del marco de lectura en esta secuencia con respecto a la SEC ID No: 3. La SEC ID No: 1 incluye: una región codificante de una proteína CPK de aproximadamente 400 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCPK₁₂₀₃ y representada por la SEC ID No: 7, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 2384-2386 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 3584-3586 de la SEC ID No: 1; una región codificante de una proteína CgG de aproximadamente 415 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCgG₁₂₄₈ y representada por la SEC ID No: 9, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 3698-3700 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 4943-4945 de la SEC ID No: 1; y una región codificante parcial de una proteína CgD de aproximadamente 119 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCgD₃₅₇ y representada por la SEC ID No: 11, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 5137-5139. Las secuencias de aminoácidos de las proteínas codificadas respectivas PCPK₄₀₀, PCGG₄₁₅ y PCgD₁₁₉ están representadas por la SEC ID No: 8, SEC ID No: 10 y la SEC ID No: 12.

La SEC ID No: 17 y la SEC ID No: 19 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCUS₉₅₇₉. La SEC ID No: 17 incluye una región codificante de una proteína CUS9 de aproximadamente 149 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCUS₉₄₅₀ y representada por la SEC ID No: 20, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 54-56 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 501-503 de la SEC ID No: 17. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCUS₉₁₄₉ está representada por la SEC ID No: 18.

La SEC ID No: 29 y la SEC ID No: 31 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCgI₁₆₁. La SEC ID No: 29 incluye una región codificante parcial de una proteína CgI de aproximadamente 53 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCgI₁₅₉ y representada por la SEC ID No: 32, suponiendo un primer codón "in-frame" que comprende aproximadamente los nucleótidos 3-5 de la SEC ID No: 29. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCgI₅₃ está representada por la SEC ID No: 30.

Ejemplo 5

Este Ejemplo describe la secuenciación de ácidos nucleicos de moléculas de ácidos nucleicos adicionales de la presente invención.

La molécula de ácidos nucleicos nCTK₂₈₀, producida tal y como se ha descrito en el Ejemplo 1, se sometió a un análisis de secuencias de ADN para obtener las siguientes secuencias. La SEC ID No: 35 y la SEC ID No: 37

representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de nCTK₂₈₀. La SEC ID No: 35 incluye una región codificante parcial de una proteína CTK de aproximadamente 93 aminoácidos, indicada en la presente invención como nCTK₂₇₉ y representada por la SEC ID No: 38, suponiendo un primer codón “in-frame” que comprende aproximadamente los nucleótidos 2-4 de la SEC ID No: 35. La secuencia de aminoácidos de la proteína codificada PCTK₉₃ está representada por la SEC ID No: 36.

Ejemplo 6

Este Ejemplo describe la producción de un genoma de CHV recombinante y CHV recombinante de la presente invención.

Un casete que incluía el promotor inmediato temprano de CMV humano y la señal de poli-adenilación de la hormona de crecimiento bovino separada por un poliligador se amplificó por PCR a partir del plásmido pcDNA3 (disponible en Invitrogen) utilizando el cebador directo EJH058 que tiene la secuencia de ácidos nucleicos 5' TCCCCCGGGGGC GCGCCTTGACATTGATTATTGAC 3', indicada como SEC ID No: 49, y el cebador inverso EJH059 que tiene la secuencia de ácidos nucleicos 5' GCCCTTAAGGGGCGCGCCAA-TGCGATGCAATTTCC 3', indicada como SEC ID No: 50. El EJH058 tiene los sitios *Sma*I y *Asc*I unidos al extremo 5' de las secuencias homólogas de pcDNA3, y EJH059 tiene los sitios *Afl*II y *Asc*I unidos al extremo 5' de las secuencias homólogas de pcDNA3. El fragmento amplificado por PCR resultante de aproximadamente 930 nucleótidos se digirió con *Sma*I y *Afl*II y se ligó en los sitios *Sna*BI y *Afl*II del plásmido pLitmus 38. Este procedimiento de clonación eliminó toda la región de poliligador de pLitmus38. El plásmido recombinante resultante, indicado en la presente invención como pAscCMV/BGH, contiene el casete promotor de CMV - señal de poliadenilación de BGH, con su poliligador original, en un plásmido, de manera que el casete completo se puede separar con la enzima *Asc*I. Este plásmido de casete también se puede preparar con otros sitios de enzima de corte raro (“rare-cutting”) que flanquean el casete.

El plásmido pAscCMV/BGH permite la inserción de moléculas de ácidos nucleicos heterólogas entre el promotor de CMV y la señal de poliadenilación de BGH. El casete resultante que contiene moléculas de ácidos nucleicos heterólogas se separó del plásmido para la inserción en genoma de CHV. Por ejemplo, una molécula de ácidos nucleicos heteróloga que contiene un gen *lacZ* se insertó en la región de poliligador de pAscCMV/BGH, de manera que el gen *lacZ* es expresado por el promotor de CMV en un sistema eucariota. El casete que contiene el gen *lacZ*, al que se hace referencia en la presente invención como AscCMV/*lacZ*/BGH, se separa a continuación del plásmido mediante digestión con *Asc*I y se purificó en gel mediante procedimientos estándar.

Se digirieron aproximadamente 5-10 µg de ADN de CHV con *Asc*I, dando lugar a tres fragmentos tal y como se ha descrito en la presente invención. Los fragmentos de ADN se desfosforilan con fosfatasa alcalina de intestino de ternera (disponible en BMB) durante 10 minutos a 37°C; a continuación, la enzima se inactiva mediante la incubación durante 10 minutos a 65°C. A continuación, el ADN de CHV digerido tratado con fosfatasa se somete a una extracción con fenol y fenol/cloroformo y se precipita con etanol.

El ADN genómico de CHV digerido tratado con fosfatasa se mezcla con el casete AscCMV/*lacZ*/BGH purificado en gel a una proporción molar de aproximadamente 1:2 en condiciones de ligación estándar. Dado que el ADN vírico está desfosforilado, no debería poderse autoligar; de este modo, todas las moléculas víricas ligadas resultantes deberían contener dos copias del casete insertado. A continuación, el ADN ligado se somete a la extracción con fenol y se precipita con etanol.

El ADN ligado precipitado se resuspende en solución salina tamponada con herpes y se somete a condiciones de transfección víricas estándar, tales como las descritas en Graham y otros, *ibid.*, junto con los controles apropiados (por ejemplo, ADN vírico no digerido, ADN vírico digerido y desfosforilado que se autoligó, y sin ADN). Las placas víricas resultantes se criban en un recubrimiento de X-gal para la expresión de β-galactosidasa.

Ejemplo 7

Este Ejemplo describe la producción de otro genoma de CHV recombinante y CHV recombinante de la presente invención.

Tal y como se indica a continuación se construye un vector recombinante, o de transferencia, a utilizar en la producción de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un gen de TK del genoma de CHV. Una molécula de ácidos nucleicos de TK de CHV de la presente invención (por ejemplo, nCTK₂₈₀) se liga en un plásmido pLitmus para producir un plásmido pCTK-Litmus. Un casete de expresión que incluye una molécula de ácidos nucleicos heteróloga (por ejemplo, un gen *lacZ* o una molécula de ácidos nucleicos que codifica un antígeno aislado de un organismo patogénico) ligado a un promotor inmediato temprano de CMV y un sitio de poliadenilación de BHV, de manera que la molécula de ácidos nucleicos heteróloga se expresa en una célula eucariota, se inserta en la molécula de ácidos nucleicos de CTK en un pCTK-Litmus, de manera que existen secuencias flanqueadoras de CTK en cada parte del casete de expresión (por ejemplo, en un sitio de restricción interno a nCTK₂₈₀).

Se produce un CHV recombinante mediante la cotransfección del vector recombinante y ADN de CHV en células de MDCK caninas utilizando los procedimientos descritos anteriormente; ver, por ejemplo, Graham y otros, *ibid.* Los CHV recombinantes negativos de TK se seleccionan mediante el paso por bromodesoxiuridina; ver, por ejemplo,

Kit y otros, 1983, *Virology* 130, 381-389. Si la molécula de ácidos nucleicos heteróloga es el gen *lacZ*, dicho CHV recombinante también se puede seleccionar tal y como se describe en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8

Este Ejemplo describe la producción de otro genoma de CHV recombinante y CHV recombinante de la presente invención.

Tal y como se indica a continuación se construye un vector recombinante, o de transferencia, a utilizar en la producción de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un gen de dUTPasa del genoma de CHV. Una molécula de ácidos nucleicos de dUTPasa de CHV de la presente invención (por ejemplo, nCdUTP₄₅₉) se liga en un plásmido pLitmus para producir un plásmido pCdUTP-Litmus. Un casete de expresión que incluye una molécula de ácidos nucleicos heteróloga (por ejemplo, un gen *lacZ* o una molécula de ácidos nucleicos que codifica un antígeno aislado de un organismo patógeno) ligado a un promotor inmediato temprano de CMV y un sitio de poliadenilación de BHV, de manera que la molécula de ácidos nucleicos heteróloga se expresa en una célula eucariota, se inserta en la molécula de ácidos nucleicos de CdUTP en un pCdUTP-Litmus, de manera que existen secuencias flanqueadoras de CdUTPasa en cada parte del casete de expresión (por ejemplo, en un sitio de restricción interno a nCdUTP₄₅₉).

Se produce un CHV recombinante mediante la cotransfección del vector recombinante y ADN de CHV en células de MDCK caninas tal y como se describe en el Ejemplo 7. Los CHV recombinantes negativos de dUTPasa se seleccionan mediante el paso por análogos mercurio de desoxiuridina; ver, por ejemplo, Holliday y otros, 1991, *Antiviral Research*, 16, 197-203. Si la molécula de ácidos nucleicos heteróloga es el gen *lacZ*, dicho CHV recombinante también se puede seleccionar tal y como se describe en el Ejemplo 6. Los virus recombinantes que llevan el ADN exógeno de interés también se puede seleccionar mediante hibridaciones en placas o mediante hibridaciones de transferencia de puntos de cultivos de células infectadas. La verificación de la inserción correcta en el genoma de CHV se realiza mediante análisis de hibridación Southern.

Ejemplo 9

Este Ejemplo describe la producción de un CHV recombinante mediante la cotransfección de una serie de clones de cósmidos solapantes que comprenden el genoma de CHV vírico completo.

Se crea una biblioteca de clones de cósmidos de CHV en el vector cósmido SuperCos (disponible en Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA) según las instrucciones del fabricante, a excepción de que el vector se modifica para contener uno o más sitios de restricción no presentes en el ADN genómico de CHV (por ejemplo *Sse83871*, *I-Sce-I*, o *NotI*), de manera que los insertos de cósmido se pueden separar antes de la cotransfección. Se inserta una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en un casete de expresión, tal como uno de los descritos en los Ejemplos 6-8, en un clon de cósmido utilizando procedimientos estándar. Se produce un CHV recombinante mediante la cotransfección de una serie de clones de cósmidos solapantes que comprenden el genoma de CHV vírico completo, incluyendo el cósmido que comprende una molécula de ácidos nucleicos heteróloga, utilizando técnicas tales como las descritas en Zihl y otros, 1988, *J. Virol.* 62, 2191-2195.

Ejemplo 10

Este ejemplo describe la secuenciación de ácidos nucleicos de moléculas de ácidos nucleicos adicionales de la presente invención.

Las moléculas de ácidos nucleicos nCAsc₉₃₀₀ y nCAsc₁₀₀₀₀, producidas tal y como se describe en el Ejemplo 4, se sometieron a un análisis de secuencias de ADN adicional. Las secuencias de ácidos nucleicos resultantes se juntaron para producir la SEC ID No: 51 y la SEC ID No: 52. Las SEC ID No: 51 y SEC ID No: 52 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de una molécula de ácidos nucleicos referida en la presente invención como nCUS₁₀₅₉₂. La molécula de ácidos nucleicos nCUS₁₀₅₉₂ incluye la región US completa de CHV más las secuencias de repetición terminal y de repetición interna. El análisis de la SEC ID No: 51 indica que la región US comprende desde los nucleótidos aproximadamente 2047 hasta aproximadamente 9724 de la SEC ID No: 51, mientras que las secuencias de repetición terminal y las secuencias de repetición invertida comprenden desde los nucleótidos aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2046 y desde los nucleótidos aproximadamente 9725 hasta aproximadamente 10592, respectivamente, de la SEC ID No: 51.

La traducción de las SEC ID No: 51 y la SEC ID No: 52 indica que la molécula de ácidos nucleicos nCUS₁₀₅₉₂ contiene por lo menos los siguientes marcos abiertos de lectura: CIR6, CUS2, CPK, CgG, CgD, CgI, CgE, CUS8.5 y CUS9. Las localizaciones relativas de estos marcos abiertos de lectura se muestran en la figura 4.

Específicamente, la SEC ID No: 52 incluye: la cadena codificante de nCIR6₅₅₂ (que tiene la SEC ID No: 3) que codifica una proteína CIR6 de aproximadamente 183 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 9672-9674 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 10221-10223 de la SEC ID No: 52; y la cadena codificante de nCUS2₁₁₇₆ (que tiene la SEC ID No: 5) que codifica una proteína CUS2 de aproximadamente 391 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende

aproximadamente los nucleótidos 8338-8340 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 9511-9513 de la SEC ID No: 52. Las moléculas de ácidos nucleicos nCIR₆₅₅₂ y nCUS₂₁₁₇₆ también se describen en el Ejemplo 4 en relación a nCUS₅₄₉₅, ya que son las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes y secuencias de aminoácidos que codifican.

La SEC ID No: 51 incluye: la cadena codificante de nCPK₁₂₀₃ (que tiene la SEC ID No: 7) que codifica una proteína CPK de aproximadamente 400 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 2375-2377 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 3575-3577 de la SEC ID No: 51; la cadena codificante de nCgG₁₂₄₈ (que tiene la SEC ID No: 9) que codifica una proteína CgG de aproximadamente 415 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 3689-3691 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 4934-4936 de la SEC ID No: 51; la cadena codificante de nCgD₁₀₃₈ (que tiene la SEC ID No: 53, e incluye la SEC ID No: 11) que codifica una proteína CgD de aproximadamente 345 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 5128-5130 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 6163-6165 de la SEC ID No: 51; la cadena codificante de nCgI₁₀₉₅ (que tiene la SEC ID No: 55, e incluye la SEC ID No: 29) que codifica una proteína CgI de aproximadamente 364 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 6225-6227 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 7317-7319 de la SEC ID No: 51; la cadena codificante de nCgE₁₅₆₉ (que tiene la SEC ID No: 57) que codifica una proteína CgE de aproximadamente 522 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 7467-7469 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 9033-9035 de la SEC ID No: 51; la cadena codificante de nCUS_{8.5237} (que tiene la SEC ID No: 59) que codifica una proteína CUS_{8.5} de aproximadamente 78 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 9028-9030 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 9262-9264 de la SEC ID No: 51; y la cadena codificante de nCUS₉₃₆₀ (que tiene la SEC ID No: 61) que codifica una proteína CUS₉ de aproximadamente 119 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 9376-9378 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 9733-9735 de la SEC ID No: 51. La SEC ID No: 61 difiere de la región codificante indicada para CUS₉ en el Ejemplo 4 (por ejemplo, SEC ID No: 20) en que el análisis de secuencia adicional indicaba que la SEC ID No: 17 incluía un error de secuenciación que daba lugar a un marco de lectura, conduciendo a un marco de lectura abierto deducido más largo. Las moléculas de ácidos nucleicos nCPK₁₂₀₃ y nCgG₁₂₄₈ también se describen en el Ejemplo 4 en relación a nCUS₅₄₉₅, ya que son las secuencias de ácidos nucleicos correspondientes y secuencias de aminoácidos que codifican. Las secuencias de aminoácidos de las proteínas codificadas respectivas: PCgD₃₄₅, PCgI₃₆₄, PCgE₅₂₂, PCUS_{8.578} y PCUS₉₁₁₉ están representadas por las SEC ID No: 54, SEC ID No: 56, SEC ID No: 58, SEC ID No: 60 y SEC ID No: 62, respectivamente.

Ejemplo 11

Este ejemplo describe la secuenciación de ácidos nucleicos de moléculas de ácidos nucleicos adicionales de la presente invención.

Las moléculas de ácidos nucleicos nChin₃₀₀₀ y nChin₁₉₀₀, producidas tal y como se describe en el Ejemplo 3, se sometieron a un análisis de secuencias de ADN adicional. También se sometió a un análisis de secuencias de ácidos nucleicos adicional la molécula de ácidos nucleicos nChin₈₅₀₀, se observó que un fragmento *Hindi* incluía el extremo 3' de CUL48 así como CgC y CUL45. Las secuencias de ácidos nucleicos resultantes se juntaron para producir las SEC ID No: 63, SEC ID No: 64, SEC ID No: 77, SEC ID No: 78, SEC ID No: 85 y SEC ID No: 86. La SEC ID No: 63 y la SEC ID No: 64 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de una molécula de ácidos nucleicos a la que se hace referencia en la presente invención como nCUL49/CUL48₂₀₄₄. La traducción de la SEC ID No: 63 y la SEC ID No: 64 indica que la molécula de ácidos nucleicos nCUL49/CUL48₂₀₄₄ contiene por lo menos los siguientes marcos de lectura abiertos: CUL48 y el extremo 3' de CUL49. La SEC ID No: 77 y la SEC ID No: 78 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de una molécula de ácidos nucleicos a la que se hace referencia en la presente invención como nCUL₁₈₂₃. La traducción de la SEC ID No: 77 y la SEC ID No: 78 indica que la molécula de ácidos nucleicos nCUL₁₈₂₃ contiene por lo menos los siguientes marcos de lectura abiertos: CUL51, CdUTPasa, CUL49.5 y el extremo 5' de CUL49. La SEC ID No: 85 y la SEC ID No: 86 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de una molécula de ácidos nucleicos a la que se hace referencia en la presente invención como nCUL52₇₄₉. La traducción de la SEC ID No: 85 y la SEC ID No: 86 indica que la molécula de ácidos nucleicos nCUL52₇₄₉ contiene un marco de lectura abierto parcial para CUL52, el extremo 3' del cual está incluido en la SEC ID No: 28. Se observó que una parte de la SEC ID No: 86, desde aproximadamente el nucleótido 539 hasta aproximadamente el nucleótido 749, era idéntica al Banco de Genes Acceso No. X90456, tal y como se ha descrito por Remond y otros, 1996, *ibid.* La localización relativa de cada uno de estos marcos de lectura abiertos se muestra en la figura 5.

Específicamente, la SEC ID No: 63 incluye: la cadena codificante de nCUL49₄₂₀ (que tiene la SEC ID No: 65) que codifica una proteína CUL49 de longitud no completa de aproximadamente 139 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 419-421 de la SEC ID No: 63; y la cadena codificante de nCUL48₁₂₆₉ (que tiene la SEC ID No: 67, e incluye la SEC ID No: 24) que codifica una proteína CUL48 aparentemente de longitud completa de aproximadamente 422 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 541-543 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 1807-1809 de la SEC ID No: 63. Se observó que una parte de la SEC ID No: 63, desde aproximadamente el nucleótido 1252 hasta aproximadamente el nucleótido 1647, era aproximadamente en un 98% idéntica al Banco de Genes Acceso No.

X89373, tal y como se ha descrito por Remond y otros, 1996, *ibid.* Aunque esta secuencia publicada está contenida en la región codificante para la proteína CUL48, no describe una región codificante de longitud completa. Las secuencias de aminoácidos de las respectivas proteínas codificadas, PCUL49₁₃₉ y PCUL48₄₂₂ están representadas por la SEC ID No: 66 y la SEC ID No: 68, respectivamente.

La SEC ID No: 77 incluye la cadena codificante de nCdUTP₉₁₈ (que tiene la SEC ID No: 79, e incluye la SEC ID No: 15) que codifica una proteína CdUTPasa de aproximadamente 305 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 624-626 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 1539-1541 de la SEC ID No: 77. La secuencia de aminoácidos de la respectiva proteína codificada PCdUTP₃₀₅ está representada por la SEC ID No: 80.

La SEC ID No: 78 incluye la cadena codificante de nCUL51₂₆₁ (que tiene la SEC ID No: 33) que codifica una proteína CUL51 de longitud no completa de aproximadamente 86 aminoácidos, suponiendo que la traducción comienza aproximadamente en el nucleótido 1 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 259-261 de la SEC ID No: 78; la cadena codificante de nCUL49.5₂₆₁ (que tiene la SEC ID No: 81) que codifica una proteína CUL49.5 de aproximadamente 86 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 1175-1177 y un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 1433-1435 de la SEC ID No: 78; y la cadena codificante de nCUL49₂₅₅ (que tiene la SEC ID No: 83) que codifica una proteína CUL49 de longitud no completa de aproximadamente 85 aminoácidos, suponiendo un codón de inicio que comprende aproximadamente los nucleótidos 1586-1588 de la SEC ID No: 78. Las secuencias de aminoácidos de las respectivas proteínas codificadas PCUL51₈₆, PCUL49.5₈₆ y PCUL49₈₅ están representadas por las SEC ID No: 34, SEC ID No: 82 y SEC ID No: 84, respectivamente.

La SEC ID No: 85 incluye la cadena codificante de nCUL52₇₄₇ (que tiene la SEC ID No: 87) que codifica una proteína CUL52 de longitud no completa de aproximadamente 249 aminoácidos, suponiendo que la traducción comienza aproximadamente en el nucleótido 1 de la SEC ID No: 85. La secuencia de aminoácidos de la respectiva proteína codificada PUL52₂₄₉ está representada por la SEC ID No: 88.

Ejemplo 12

Este Ejemplo describe la producción de otro genoma de CHV recombinante y CHV recombinante de la presente invención.

Se amplificó un fragmento de 3,2 kb que contenía la secuencia de CdUTPasa completa a partir del ADN genómico de CHV utilizando el cebador directo RSF009 que tiene la secuencia de ácidos nucleicos 5' GCCGGTAC CAGGCTTTGGACGAGATTTAGG 3', indicada como SEC ID No: 89, y el cebador inverso RSF008 que tiene la secuencia de ácidos nucleicos 5' GCCGAATTC AATATAATTAATAAACTCTC 3', indicada como SEC ID No: 90. RSF009 tiene un sitio Asp718 unido al extremo 5' de las secuencias homólogas de CHV, y RSF008 tiene un sitio *EcoRI* unido al extremo 5' de las secuencias homólogas de CHV. El fragmento amplificado por PCR resultante de aproximadamente 3,2 kb, al que se hace referencia en la presente invención como nCdUTP₃₂₀₀, se digirió con Asp718 y *EcoRI* y se ligó en plitmus28 (disponible en New England Biolabs). El plásmido recombinante resultante, indicado en la presente invención como p28CdUTP₃₂₀₀, se verificó mediante la secuenciación del extremo y mapeo de restricción. A continuación, el plásmido p28CdUTP₃₂₀₀ se digirió con *HindIII* y *XbaI*, liberando un fragmento de 858 pares de bases, al que se hace referencia en la presente invención como nCdUTP₈₅₈, que contenía todos los marcos de lectura abiertos de la dUTPasa excepto 108 pb en el extremo 3'. Se observó que sitio *XbaI* estaba 49 nucleótidos en dirección 5' del codón de inicio del ORF (marco de lectura abierto) de dUTPasa y está también 70 nucleótidos en el ORF de UL49.5 en la cadena opuesta, que se solapa con el ORF de la dUTPasa. Los estudios previos han mostrado que el ORF de UL49.5 en otros virus de herpes codifica una proteína de membrana y es no esencial para el crecimiento en el cultivo de tejido (por ejemplo, Liang y otros, *ibid.*)

Los extremos cohesivos en el fragmento restante de 2,3 kb de p28CdUTP₃₂₀₀, menos el fragmento *HindIII/XbaI* de 858 pb, se rellenaron utilizando el fragmento Klenow y dNTPs según procedimientos estándar. El fragmento de extremos romos resultante se purificó en gel mediante procedimientos estándar. Se aisló de su plásmido una secuencia de ácidos nucleicos heteróloga unida operativamente a regiones de control de la transcripción, en este caso un casete AscCMV/*lacZ*/BGH descrito en el Ejemplo 6, mediante la digestión con *AscI*, y los extremos cohesivos se rellenaron con fragmento Klenow y dNTPs. Este casete se ligó al fragmento de p28CdUTP₃₂₀₀ digerido con *HindIII* y *XbaI* descrito anteriormente mediante procedimientos estándar dando lugar a un plásmido que contenía regiones flanqueantes al gen de la dUTPasa de CHV y con el gen *lacZ*, unido operativamente a las regiones de control de la transcripción insertado en una delección del gen de dUTPasa, indicado en la presente invención como pdUTP/*lacZ*.

Se produce un CHV recombinante mediante la cotransfección del plásmido con el gen de dUTPasa eliminado y la molécula de ácidos nucleicos heteróloga insertada, en este caso pdUTP/*lacZ*, y ADN de CHV en células caninas utilizando los procedimientos descritos anteriormente; ver, por ejemplo, Graham y otros, *ibid.*). Alternativamente, se produce un CHV recombinante mediante la transfección de células caninas con el plásmido tal y como se ha descrito mencionado anteriormente, y a continuación, la infección de las células con CHV. El CHV recombinante negativo de dUTPasa se selecciona mediante el paso de análogos de mercurio de desoxiuridina tal y como se ha descrito en el Ejemplo 8. Si la molécula de ácidos nucleicos heteróloga es el gen *lacZ*, dicho CHV recombinante se puede seleccionar tal y como se ha descrito en el Ejemplo 6.

Ejemplo 13

Este ejemplo describe un procedimiento para obtener mayores eficacias de formación de placas para facilitar la producción de genomas de CHV recombinantes y CHV recombinante de la presente invención. El procedimiento implica la expresión del gen alfa-tif de CHV en presencia de genomas de CHV introducidos en células caninas durante la producción de CHV.

Se identificó el gen alfa-tif de CHV (indicado en la presente invención como nCUL48₁₂₆₉) en dos clones de CHV descritos en la presente invención: concretamente, nCHin₃₀₀₀ y nCHin₈₅₀₀. La secuenciación de nucleótidos desde los extremos de estos dos fragmentos utilizando cebadores universales y cebadores internos diseñados en base a secuencias previas se utilizó para determinar la secuencia completa. Se amplificó por PCR un fragmento único que incluía el gen alfa-tif completo a partir del ADN vírico de CHV utilizando el cebador directo RSF014 que tiene la secuencia de ácidos nucleicos 5' CCGGAATTCGCTTAGTGAGAGTATAAAC 3', indicada como SEC ID No: 91 y el cebador inverso RSF016 que tiene la secuencia de ácidos nucleicos 5' CCGGAATTCCTCATATTATATACTAAC 3', indicada como SEC ID No: 92. Ambos cebadores tienen los sitios *EcoRI* unidos al extremo 5' de las secuencias homólogas de CHV. El fragmento amplificado por PCR resultante de aproximadamente 1351 pares de bases se digirió con *EcoRI* y se ligó en pCDNA3 digerido con *EcoRI* (disponible en Invitrogen, descrito en el Ejemplo 6). Este plásmido contiene un gen de resistencia a neomicina para la selección de líneas celulares transformadas de forma estable mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Se comprobó la orientación de los plásmidos resultantes mediante digestión con *HindIII*. Se observó un plásmido que consistía en pCDNA3 con el gen alfa-tif insertado en la orientación correcta para la expresión, y se designó en la presente invención como pATIF₁₃₅₁. La expresión de alfa-tif de CHV a partir de pATIF₁₃₅₁ se verificó mediante la transcripción/traducción sin células utilizando ARN polimerasa T7 y un sistema de lisados de reticulocitos de conejo. Estas técnicas son fácilmente evidentes para los expertos en la materia y están disponibles en forma de kit, por ejemplo, de Amersham. La mejor infectividad de ADN de CHV se consigue entonces mediante la cotransfección de pATIF₁₃₅₁ con desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 µg de ADN de CHV mediante los procedimientos tal y como se han descrito en los Ejemplos 6-9 y el Ejemplo 12.

Alternativamente, se derivan las líneas celulares que expresan de forma estable de alfa-tif de CHV. Se transfectaron tres líneas celulares caninas, A72, D17 y CF2Th (todas disponibles en ATCC) con pATIF₁₃₅₁ mediante procedimientos estándar, ver, por ejemplo, Graham y otros, *ibid*. A continuación, las células se sometieron a selección utilizando cantidades variantes del antibiótico G418 (disponible en BMB), determinadas empíricamente para cada línea celular. A continuación, las líneas celulares clonadas resistentes a G418 se derivan mediante procedimientos de dilución estándar. Las líneas celulares que expresan de forma estable alfa-tif de CHV se utilizan a continuación para transfecciones o cotransfecciones estándar de ADN de CHV, tales como las descritas en los Ejemplos 6-9 y el Ejemplo 12.

Ejemplo 14

Este Ejemplo describe la identificación y secuenciación de moléculas de ácidos nucleicos de CHV adicionales de la presente invención.

La molécula de ácidos nucleicos de CHV nCHin₅₅₀₀, un fragmento *HindIII* de CHV derivado tal como se ha descrito en el Ejemplo 2, se sometió a un análisis de secuencias de ácidos nucleicos. Entre las secuencias derivadas del análisis de secuencias se incluyen SEC ID No: 69, SEC ID No: 70, SEC ID No: 73 y SEC ID No: 74. La traducción de estas secuencias indicó que nCHin₅₅₀₀ incluye por lo menos una parte de las regiones codificantes CgL y CICIP4. La molécula de ácidos nucleicos también contiene aparentemente la región codificante CICIP0.

La SEC ID No: 69 y la SEC ID No: 70 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de una molécula de ácidos nucleicos de CHV ICP4 a la que se hace referencia en la presente invención como nCICP4₆₂₆. La traducción de la SEC ID No: 69 indica que nCICP4₆₂₆ codifica una proteína CICIP4 de longitud no completa de aproximadamente 208 aminoácidos, indicada en la presente invención como PCICP4₂₀₈, que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID No: 72. La región codificante de PCICP4₂₀₈ se indica en la presente invención como una secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID No: 71. Se observó que una parte de la SEC ID No: 69, desde aproximadamente el nucleótido 1 hasta aproximadamente el nucleótido 307, era idéntica al Banco de Genes Acceso No. X90422, tal y como se ha descrito por Remond y otros, 1996, *ibid*.

La SEC ID No: 73 y la SEC ID No: 74 representan las secuencias de ácidos nucleicos deducidas de las dos cadenas complementarias de una molécula de ácidos nucleicos de CHV gL a la que se hace referencia en la presente invención como nCgL₆₅₅. La traducción de la SEC ID No: 74 indica que nCgL₆₅₅ codifica una proteína CgL de longitud no completa de aproximadamente 171 aminoácidos, indicada en la presente invención como PCgL₁₇₁, que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la SEC ID No: 76. La región codificante de PCgL₁₇₁ se indica en la presente invención como nCgL₅₁₆ que tiene la secuencia de ácidos nucleicos SEC ID No: 75, suponiendo que el marco de lectura abierto comprende aproximadamente los nucleótidos 1 hasta 516 de la SEC ID No: 74, con un codón de finalización que comprende aproximadamente los nucleótidos 514-516.

Ejemplo 15

Este ejemplo describe el mapeo de moléculas de ARN mensajero transcritas a partir de las moléculas de ácidos nucleicos de la presente invención. Estos transcritos son útiles para verificar la expresión (o falta de expresión) de varios genes.

El ARN total se preparó a partir de células infectadas con CHV utilizando un procedimiento de extracción de fenol/guanidina conocido por los expertos en la materia. Ver, por ejemplo, Chomczynski y otros, 1987, *Anal. Biochem.* 162, 156-159. Se separaron muestras múltiples de ARN en geles de formaldehído/agarosa y se transfirieron a nitrocelulosa mediante procedimientos estándar. En base a las secuencias de nCUS₁₀₅₉₂, designadas como SEC ID No: 51 y SEC ID No: 52, se aislaron los fragmentos de ácidos nucleicos para utilizar como sondas, de manera que hibridarían las secuencias homólogas a los marcos de lectura abiertos nCPK₁₂₀₃ (SEC ID NO: 7), nCgG₁₂₄₈ (SEC ID NO: 9), nCgD₁₀₃₈ (SEC ID No: 53), nCgI₁₀₉₅ (SEC ID No: 55), nCgE₁₅₆₉ (SEC ID No: 57), nCUS8.5237 (SEC ID No: 59), nCUS9₃₆₀ (SEC ID No: 61), nCIR6₅₅₂ (SEC ID No: 3), y nCUS2₁₁₇₆ (SEC ID No: 5). Las sondas fueron las siguientes: para hibridar con un transcrito de nCIR6₅₅₂ (SEC ID No: 3), un fragmento de restricción *PstI-HindIII* que se extiende aproximadamente desde el nucleótido 1 hasta aproximadamente el nucleótido 685 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda A; para hibridar con un transcrito de nCUS2₁₁₇₆ (SEC ID No: 5), un fragmento amplificado por PCR que se extiende desde aproximadamente el nucleótido 2056 hasta aproximadamente en nucleótido 2253 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda B; para hibridar con un transcrito de nCPK₁₂₀₃ (SEC ID No: 7), un fragmento de restricción *PstI-DraI* que se extiende aproximadamente desde el nucleótido 2326 hasta aproximadamente el nucleótido 2788 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda C; para hibridar con un transcrito de nCgG₁₂₄₈ (SEC ID No: 9), un fragmento de restricción *BamHI-PstI* que se extiende aproximadamente desde el nucleótido 3766 hasta aproximadamente el nucleótido 4494 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda D; para hibridar con un transcrito de nCgD₁₀₃₈ (SEC ID No: 53), o bien, un fragmento de restricción *Bg/II-Bg/II* que se extiende aproximadamente desde el nucleótido 5728 hasta aproximadamente el nucleótido 6561 en nCUS₁₀₅₉₂ (esta pieza se solapa ligeramente con nCgI₁₀₉₅), indicado en la presente invención como sonda E, o bien, un fragmento amplificado por PCR que se extenderá desde aproximadamente el nucleótido 5295 hasta aproximadamente en nucleótido 5885 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda F; para hibridar con un transcrito de nCgI₁₀₉₅ (SEC ID No: 55), un fragmento de restricción *Bg/II-Bg/II* que se extiende aproximadamente desde el nucleótido 6561 hasta aproximadamente el nucleótido 7263 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda G; para hibridar con un transcrito de nCgE₁₅₆₉ (SEC ID No: 57), un subclón de delección que se extiende aproximadamente desde el nucleótido 7667 hasta aproximadamente el nucleótido 8425 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda H; para hibridar con un transcrito putativo de nCUS8.5237 (SEC ID No: 59), un fragmento amplificado por PCR que se extiende aproximadamente desde el nucleótido 9023 hasta aproximadamente el nucleótido 9242 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda I; para hibridar a un transcrito de nCUS9₃₆₀ (SEC ID No: 61), un fragmento amplificado por PCR que se extiende aproximadamente desde el nucleótido 9447 hasta aproximadamente el nucleótido 9715 en nCUS₁₀₅₉₂, indicado en la presente invención como sonda J. Estas sondas se muestran gráficamente en la figura 4. Las sondas se marcaron con dATP con ³²P utilizando el cebado al azar, una técnica bien conocida por los expertos en la materia. La hibridación de las sondas a las muestras de ARN en nitrocelulosa y el lavado a temperaturas astringentes se realizaron según procedimientos bien conocidos.

Los tamaños de transcritos principales que se hibridaron a varias sondas fueron las siguientes: la sonda A se hibridó fuertemente a un transcrito de aproximadamente 0,7 kb, pero también se hibridó débilmente a transcritos de aproximadamente 1,7, 2,2 y 2,6 kb; la sonda B se hibridó con un transcrito de aproximadamente 2,2 kb; la sonda C se hibridó a un transcrito de aproximadamente 2,6 kb; la sonda D se hibridó a dos transcritos de aproximadamente 1,9 kb y 2,6 kb; la sonda E se hibridó a dos transcritos de aproximadamente 4,2 kb y 3,2 kb; la sonda G se hibridó a dos transcritos de aproximadamente 4,2 kb y 3,2 kb; la sonda H se hibridó a tres transcritos de aproximadamente 1,9 kb, 3,2 kb y 4,2 kb; la sonda I se hibridó a los mismos tres transcritos que la sonda H; la sonda J se hibridó a un transcrito de aproximadamente 2,1 kb. Estos datos sugieren que los transcritos de US2, US9 e IR6, aunque empezaban a diferentes puntos, terminaban en un área general común en las repeticiones invertidas, ya que la sonda A se hibridó a transcritos que generalmente tenían el mismo tamaño que los transcritos de US2 y US9. Además, estos datos sugieren que los transcritos de PK y gG se solapaban, probablemente terminando en un extremo 3' común, ya que la sonda C se hibridó a sólo un transcrito de 2,6 kb, pero la sonda D se hibridó a tanto el transcrito de 2,6 kb como al transcrito de 1,4 kb. Este resultado era incluso más probable ya que sólo se observó una secuencia de poliadenilación de consenso (AATAAA) en dirección 3' de la ORF de gG, pero antes de la ORF de gD. Esta señal de poliadenilación se observó desde los nucleótidos 4935-4940 de nCUS₁₀₅₉₂. De forma similar, estos datos indican que los transcritos de gI y gE se solapaban, probablemente terminando en un extremo 3' común, ya que la sonda G se hibridó a un transcrito de 2,6 kb, mientras que la sonda H se hibridó a tanto el transcrito de 2,6 kb como el transcrito de 1,9 kb. Las sondas E, G y H se hibridaron todas a un transcrito de 4,2 kb, sugiriendo que el transcrito de gD también se solapaba con los transcritos de gI y gE, probablemente terminando en un extremo 3' común. La verificación de este resultado es si la sonda F se hibrida sólo al transcrito de 4,2 kb. La sonda I se hibridó a sólo los transcritos de 4,2, 2,6 y 2,9 kb sugiriendo dos cosas; primero, que estos tres transcritos probablemente terminaban en señales de poliadenilación en aproximadamente 9186-9181, 9256-9261 ó 9260-9265 de nCUS₁₀₅₉₂, y también que el marco de lectura abierto putativo US8.5 no se transcribe a niveles detectables por análisis de Northern.

Ejemplo 16

Este ejemplo describe la producción de líneas celulares caninas recombinantes que expresan de forma estable el factor transinductor alfa de CHV (α -TIF) y demuestra que dichas líneas celulares recombinantes han mejorado ampliamente las eficacias de formación de placas después de la transfección con ADN de CHV.

Se produjeron tal y como se indica a continuación seis líneas celulares caninas recombinantes que expresan de forma estable el gen α -TIF de CHV. Se pusieron en placas células tumorales caninas D17 (disponibles de ATCC) a razón de 4×10^6 células por 100 mm de placa de Petri. Las células se transfectaron con 2 μ g de ADN plásmido pATIF₁₃₅₁, producido tal y como se ha descrito en el Ejemplo 13, utilizando el agente de transfección LipofectamineTM (disponible en Life Technologies, Inc., (LTI) Gaithersburg, MD), según las instrucciones del fabricante. Veinticuatro horas después de la transfección, se añadió el antibiótico G418 (GeneticinTM, disponible en BMB) al medio en una concentración de 350 μ g/ml para seleccionar las células que expresaban el gen de resistencia a neomicina contenido en el plásmido pATIF₁₃₅₁. Cuarenta y ocho horas más tarde, las células se diluyeron a 10 células por pocillo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos. Se clonaron trece colonias de células resistentes a G418 y se expandieron bajo la selección de antibiótico mediante procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la materia.

Se estudió la capacidad de seis de estas líneas celulares clonadas, indicadas en la presente invención como D17:pATIF₁₃₅₁-A hasta D17:pATIF₁₃₅₁-F, para apoyar la mejor eficacia de la formación de placas después de la transfección con ADN de CHV, tal y como se indica a continuación. Las seis líneas celulares, así como las células tumorales caninas D17 naturales, se colocaron en placas, por duplicado, a razón de 4×10^6 células por cada 100 mm de placa de petri justo antes de la transfección. Cada línea celular se transfectó con 1 μ g de ADN de CHV utilizando el procedimiento de Graham y otros, *ibid*. Seis horas después de la transfección, las células se trataron durante un minuto con glicerol al 20% en PBS como choque hipertónico, se lavaron con PBS, y se dejaron crecer a 35°C en DMEM que contenía G418 a 350 μ g/ml. Setenta y dos horas después de la transfección, se extrajo el medio y se sustituyó por medio que contenía un 0,7% de agarosa, se contó el número total de placas de virus de cada transfección y se promediaron las transfecciones por duplicado para cada línea celular. Los resultados de estas transfecciones, mostrados en la Tabla 1, indican que por lo menos cuatro de las líneas celulares caninas recombinantes, D17:pATIF₁₃₅₁-B, D17:pATIF₁₃₅₁-C, D17:pATIF₁₃₅₁-D y D17:pATIF₁₃₅₁-F, provocaron una eficacia de formación de placas significativamente superior después de la transfección con ADN de CHV que la provocada por las células D17 naturales.

TABLA 1

Eficacias de la transfección de líneas celulares recombinantes

Línea celular	Número de placas promedio (PFU)
D17:pATIF ₁₃₅₁ -A	5
D17:pATIF ₁₃₅₁ -B	29
D17:pATIF ₁₃₅₁ -C	30
D17:pATIF ₁₃₅₁ -D	166
D17:pATIF ₁₃₅₁ -E	0
D17:pATIF ₁₃₅₁ -F	275
D17 natural	0

Ejemplo 17

Este ejemplo describe la producción de otro genoma de CHV recombinante y CHV recombinante de la presente invención.

Se produjo una delección específica en un plásmido que contenía el marco de lectura abierto de CdUTPasa, tal y como se indica a continuación. El plásmido p28CdUTP, producido tal y como se ha descrito en el Ejemplo 12, se digirió con *Hind*III y *Xmn*I, liberando un fragmento de 727 pb, al que se hace referencia en la presente invención como nCdUTP₇₂₇. Este fragmento incluye la mayoría de los ORF de CdUTPasa, que se extienden desde aproximadamente el nucleótido 84 hasta aproximadamente el nucleótido 810 de la SEC ID No: 79. La liberación de este fragmento con *Xmn*I/*Hind*III no elimina ninguno de los ORF de CUL49.5 contenidos en la cadena opuesta de p28CdUTP₃₂₀₀, como en la digestión con *Xba*I/*Hind*III, tal y como se ha descrito en el Ejemplo 12, pero la digestión con *Xmn*I podía eliminar una parte de la región del control de la transcripción de CUL49.5, ya que el sitio de restricción está sólo aproximadamente 58 nucleótidos en dirección 5' del codón de inicio para el ORF de CUL49.5, es decir, en aproximadamente

el nucleótido 1117 de la SEC ID No: 78. Tras la digestión con *XmnI/HindIII* de p28CdUTP₃₂₀₀, el extremo cohesivo *HindIII* en el fragmento de aproximadamente 4,9 kb (el inserto de CHV restante de aproximadamente 2,5 kb, más el vector pLitmus28 de 2,5 kb) se rellenó utilizando la enzima Klenow y dNTPs según los procedimientos estándar.

Se construyó, tal y como se indica a continuación, un vector de transferencia recombinante que contenía un gen informador que codificaba la proteína verde fluorescente (GFP) unida operativamente a las regiones de control de la transcripción, insertada en una delección en el gen de dUTPasa de CHV. El vector pareen LanternTM-1 (disponible de LTI) se digirió con *NotI* para liberar un fragmento de 750 pb que contenía la región codificante de un gen de GFP diseñado genéticamente. Este fragmento de 750 pb se clonó en un vector plásmido pAscC-MV/BGH, preparado según se ha descrito en el Ejemplo 6, el cual se había digerido con *NotI* y desfosforilado con fosfatasa alcalina intestinal de ternera. La orientación correcta del inserto se verificó mediante una digestión de restricción de diagnóstico. El plásmido recombinante resultante, indicado en la presente invención como pAscCMV/GFP/BGH, contenía un gen de GFP diseñado genéticamente unido operativamente al promotor inmediato temprano de CHV y la señal de poliadenilación de BGH, de manera que la unidad transcripcional completa se puede separar del plásmido mediante la digestión con *AscI*. El plásmido pAscCMV/GFP/BGH se digirió con *AscI*, liberando una unidad de transcripción de 1,8 kb. Los extremos cohesivos del fragmento se rellenaron con enzima Klenow y dNTPs y el fragmento se purificó en gel mediante procedimientos estándar. La unidad de transcripción de 1,8 kb que contenía el gen de GFP se ligó a continuación en el fragmento de restricción con *XmnI/HindIII* de p28CdUTP₃₂₀₀ de 4,9 kb, producido tal y como se ha descrito en el párrafo anterior, utilizando la ADN ligasa T4. El plásmido recombinante resultante, que contenía las regiones flanqueantes al gen de dUTPasa de CHV en las que se había insertado un gen de GFP diseñado genéticamente unido operativamente a regiones de control de la transcripción, se indica en la presente invención como pdUTP/GFP.

Se produjo, tal y como se indica a continuación, un genoma de CHV recombinante y un CHV recombinante negativo de dUTPasa que expresaba la proteína verde fluorescente. La línea celular recombinante D17:pATIF_{1351[F]}, producida tal y como se ha descrito en el Ejemplo 16, se colocó en placas a razón de 4×10^6 células/100 mm de placa de petri justo antes de la transfección. Las células se transfectaron con 0,5 μ g de ADN de pdUTP/GFP, producido tal y como se ha descrito en el párrafo anterior, mediante el procedimiento de CaPO₄ de Graham y otros, *ibid*. Seis horas después de la transfección, las células se trataron durante un minuto con glicerol al 20% en PBS como choque hipertónico, se lavaron con PBS, y se dejaron crecer a 35°C en DMEM que contenía G418 a 350 μ g/ml. Setenta y dos horas después de la transfección, se extrajo el medio y se sustituyó por medio que contenía un 0,7% de agarosa. Las placas de virus resultantes se cribaron por la expresión de GFP mediante microscopía fluorescente utilizando un filtro de fluorescencia estándar en un microscopio fluorescente invertido, por ejemplo un microscopio Olympus 1X70, disponible en Olympus Optical Company, Japón. De las cuarenta y dos placas cribadas, cuatro fueron positivas para la expresión de GFP, indicando que el gen de GFP contenido en pdUTP/GFP se había recombinado en el locus de dUTPasa del genoma de CHV. Uno de estos CHV recombinantes, indicados en la presente invención como CHV Δ dUTP:GFP-1, se aisló y se expandió para su análisis posterior.

REIVINDICACIONES

1. Molécula de ácidos nucleicos del virus del herpes canino (CHV) aislada que consiste en:

(a) una secuencia de ácidos nucleicos que es cualquiera de:

un gen de CdUTPasa SEC ID No: 13, 15, 77 ó 79,

un gen de CgE SEC ID No: 51 ó 57,

un gen de CgG SEC ID No: 1, 9 ó 51,

un gen de CgI SEC ID No: 29, 32, 51 ó 55,

un gen de CPK SEC ID No: 1, 7 ó 51,

un gen de CUS2 SEC ID No: 2, 5 ó 52,

un gen de CUS9 SEC ID No: 17, 20, 51 ó 61,

un gen de CUL49 SEC ID No: 65, 78 ó 83,

un gen de CUL51 SEC ID No: 14, 33 ó 78,

un gen de CgL SEC ID No: 74 ó 75,

un gen de CUL48.5 SEC ID No: 78 ó 81,

un marco de lectura abierto de CUS8.5 SEC ID No: 51 ó 59,

SEC ID No: 3, SEC ID No: 19, SEC ID No: 31 y SEC ID No: 73; o

(b) una secuencia de ácidos nucleicos que es totalmente complementaria a una secuencia de ácidos nucleicos de (a).

2. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que es por lo menos un 80% idéntica a una secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de las SEC ID Nos: 1 a 3, 51, 52, 63, 64, 67, 69 a 71 y 85 a 87, y complementos de dichas secuencias de ácidos nucleicos.

3. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que consiste en una secuencia de ácidos nucleicos que es por lo menos un 80% idéntica a una secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de las SEC ID Nos: 5, 7, 9, 13 a 15, 17, 19, 20, 29, 31 a 33, 55, 57, 59, 61, 65, 73 a 75, 77 a 79, 81 y 83, y complementos de dichas secuencias de ácidos nucleicos.

4. Molécula de ácidos nucleicos aislada:

(a) que consiste en una secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de las SEC ID Nos: 1 a 3, 5, 7, 9, 13 a 15, 17, 19, 20, 29, 31 a 33, 51, 52, 55, 57, 59, 61, 65, 73 a 75, 77 a 79, 81 y 83, y complementos de dichas secuencias de ácidos nucleicos; o bien,

(b) que es una variante alélica de una molécula de ácidos nucleicos de CHV que consiste en cualquiera de dichas secuencias de ácidos nucleicos.

5. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada, que codifica:

(a) una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID Nos: 4, 6, 8, 10, 16, 18, 30, 34, 56, 58, 60, 62, 66, 76, 80, 82 y 84; o bien,

(b) una proteína codificada por una variante alélica de una molécula de ácidos nucleicos de CHV que codifica una proteína según (a).

6. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante en la que uno o más de los siguientes genes de CHV han sido inactivados:

ES 2 281 098 T3

- un gen de CdUTPasa SEC ID No: 13, 15, 77 ó 79;
un gen de CgC;
- 5 un gen de CgE SEC ID No: 51 ó 57;
un gen de CgG SEC ID No: 1, 9 ó 51;
un gen de CgI SEC ID No: 29, 32, 51 ó 55;
- 10 un gen de CPK SEC ID No: 1, 7 ó 51;
un gen de CTK SEC ID No: 35 ó 38;
- 15 un gen de CIR6 SEC ID No: 2, 3 ó 52;
un gen de CUS2 SEC ID No: 2, 5 ó 52;
un gen de CUS9 SEC ID No: 17, 20, 51 ó 61;
- 20 un gen de CUL49 SEC ID No: 63, 65, 78 ó 83;
un gen de CUL 51 SEC ID No: 14, 33 ó 78;
- 25 un gen de CUL45;
un gen de CgD SEC ID No: 1, 11, 51 ó 53;
un gen de CgB;
- 30 un gen de CUL48 SEC ID No: 21, 24; 63 ó 67;
un gen de CUL52 SEC ID No: 25, 28, 85 ó 87;
- 35 un gen de CgL SEC ID No: 74 ó 75;
un gen de CUL49.5 SEC ID No: 78 ó 81;
un gen de CICP0 SEC ID No: 69 ó 73;
- 40 un gen de CICP4 SEC ID No: 69, 71 ó 73;
un gen de CUS8.5 SEC ID No: 51 ó 59.
- 45 7. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada según la reivindicación 6, que comprende una molécula de ácidos nucleicos heteróloga unida operativamente a una región de control de la transcripción.
- 50 8. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada según la reivindicación 7, en la que la molécula de ácidos nucleicos heteróloga codifica un compuesto protector que es una proteína protectora o una muestra de ARN protector, siendo dicho compuesto protector capaz de proteger a un cánido de una enfermedad infecciosa, metabólica o genética.
- 55 9. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada que comprende un genoma de CHV recombinante que tiene una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en una región del genoma que es:
- (a) un gen de CHV que es cualquiera de:
- un gen de CdUTPasa SEC ID No: 13, 15, 77 ó 79;
un gen de CgC;
- 60 un gen de CgE SEC ID No: 51 ó 57;
un gen de CgG SEC ID No: 1, 9 ó 51;
- 65 un gen de CgI SEC ID No: 29, 32, 51 ó 55;
un gen de CPK SEC ID No: 1, 7 ó 51;

ES 2 281 098 T3

	un gen de CTK	SEC ID No: 35 ó 38;
	un gen de CIR6	SEC ID No: 2, 3 ó 52;
5	un gen de CUS2	SEC ID No: 2, 5 ó 52;
	un gen de CUS9	SEC ID No: 17, 20, 51 ó 61;
	un gen de CUL49	SEC ID No: 63, 65, 78 ó 83;
10	un gen de CUL 51	SEC ID No: 14, 33 ó 78;
	un gen de CUL45;	
15	un gen de CgD	SEC ID No: 1, 11, 51 ó 53;
	un gen de CgB;	
	un gen de CUL48	SEC ID No: 21, 24; 63 ó 67;
20	un gen de CUL52	SEC ID No: 25, 28, 85 ó 87;
	un gen de CgL	SEC ID No: 74 ó 75;
25	un gen de CUL49.5	SEC ID No: 78 ó 81;
	un gen de CICP0	SEC ID No: 69 ó 73;
	un gen de CICP4	SEC ID No: 69, 71 ó 73;
30	un marco abierto de lectura de CUS 8.5	SEC ID No: 51 ó 59;
35	(b) un sitio de endonucleasa de restricción AscI natural en el genoma;	
	(c) una región US del genoma que es la SEC ID No: 1, 2, 17, 19, 29 ó 31; o	
	(d) una región interna de repetición invertida del genoma que es cualquiera de:	
40	nCAsc ₉₃₀₀	SEC ID No: 1, 2, 7, 19, 29 ó 31,
	nCAsc ₁₀₀₀₀	SEC ID No: 1, 2, 7, 19, 29 ó 31,
45	nCHin ₃₀₀₀	SEC ID No: 1, 2, 7, 19, 29 ó 31,
	nCHin ₁₉₀₀	SEC ID No: 63, 64, 77, 78, 85 ó 86,
	nCHin ₅₅₀₀	SEC ID No: 63, 64, 77, 78, 85 ó 86, y
50	nCHin ₈₅₀₀	SEC ID No: 63, 64, 77, 78, 85 ó 86.

55 10. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada según la reivindicación 9, que comprende además una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en una región de dicho genoma de CHV que es cualquiera de:

	una región US de CHV US que comprende nCUS ₅₄₉₅	SEC ID No: 1 ó 2,
60	un gen de CgE que comprende nCgE ₇₅₀	SEC ID No: 51 ó 52,
	un gen de CgI que comprende nCgI ₁₆₁	SEC ID No: 29 ó 31,
65	gen de CUS9 que comprende nCUS ₅₇₉	SEC ID No: 17 ó 19,

ES 2 281 098 T3

	región UL de CHV que comprende nCdUTP/CUL51 ₇₄₃	SEC ID No: 13 ó 14,
5	gen de CTK que comprende nCTK ₂₈₀	SEC ID No: 35 ó 37,
	gen de CUL48 que comprende nCUL48 ₂₉₄	SEC ID No: 21 ó 23,
10	gen de CUL49 incluido en nCHin ₃₀₀₀	SEC ID No: 63, 64, 77 ó 78,
15	gen de CUL52 que comprende CUL52 ₁₄₆	SEC ID No: 25 ó 27,
	región de CHV que comprende nCUS ₁₀₅₉₂	SEC ID No: 51 ó 52,
20	región UL de CHV que comprende nCUL ₁₈₂₃	SEC ID No: 77 ó 78,
25	región UL de CHV que comprende nCUL49/CUL48 ₂₀₄₄	SEC ID No: 63 ó 64,
	región IR de CHV que comprende nCICP4 ₆₂₆	SEC ID No: 69 ó 70,
30	región UL de CHV que comprende nCgL ₆₅₅	SEC ID No: 73 ó 74,
	región UL de CHV que comprende nCUL52 ₇₄₉	SEC ID No: 85 ó 86,
35	región UL de CHV que comprende CdUTP ₃₂₀₀	SEC ID No: 13 ó 14, o

una variante alélica de cualquiera de dichas regiones.

11. Molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, que comprende además una molécula de ácidos nucleicos heteróloga en una región del genoma de CHV que es:

(a) una molécula de ácidos nucleicos que comprende una secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de las SEC ID Nos: 1 a 3, 5, 7, 9, 11, 13 a 15, 17, 19 a 21, 23 a 25, 27 a 29, 31 a 33, 35, 51 a 53, 55, 57, 59, 61, 63 a 65, 69 a 71, 73 a 75, 77 a 79, 81, 83 y 85 a 87, y complementos de dichas secuencias de ácidos nucleicos; o

(b) una variante alélica de una molécula de ácidos nucleicos de (a).

12. Composición terapéutica para utilizar como vehículo de liberación, que comprende una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Célula transfectada que comprende una molécula de ácidos nucleicos de CHV aislada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

14. Composición que es una molécula recombinante, un virus recombinante o una célula recombinante, cuya composición comprende una molécula según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, unida operativamente a una secuencia de control de la transcripción.

15. Vector recombinante que comprende una molécula de ácidos nucleicos de CHV según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, cuya molécula de ácidos nucleicos de CHV comprende una molécula de ácidos nucleicos heteróloga estando unida operativamente unida a una secuencia de control de la transcripción.

16. Línea celular canina que complementa una molécula de ácidos nucleicos de CHV según la reivindicación 6, que tiene un defecto en un gen esencial para la reproducción de CHV *in vitro*.

ES 2 281 098 T3

17. Línea celular según la reivindicación 16, en la que el gen esencial es cualquiera de:

- un gen de CgD SEC ID No: 1, 11, 51 ó 53,
- un gen de CgB,
- un gen de CUL48 SEC ID No: 21, 24, 63 ó 67,
- un gen de CUL52 SEC ID No: 25, 28, 85 ó 87,
- un gen de CgL SEC ID No: 74 ó 75, y
- un gen de CICP4 SEC ID No: 69, 71 ó 73.

18. Proteína de CHV aislada que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

- una proteína CdUTPasa SEC ID No: 16 ó 80,
- una proteína CgE SEC ID No: 58,
- una proteína CgG SEC ID No: 10,
- una proteína CgI SEC ID No: 30 ó 56,
- una proteína CPK SEC ID No: 8,
- una proteína CUS2 SEC ID No: 6,
- una proteína CUS 9 SEC ID No: 18 ó 62,
- una proteína CUL49 SEC ID No: 66 ó 84,
- una proteína CUL51 SEC ID No: 34,
- una proteína CgL SEC ID No: 76, y
- una proteína CUL49.5 SEC ID No: 82.

19. Proteína de CHV aislada que es por lo menos un 80% idéntica a una proteína de CHV que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID No: 4, 68, 72 y 88.

20. Proteína de CHV aislada que comprende una secuencia de aminoácidos que es por lo menos un 80% idéntica a una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID No: 4, 6, 8, 10, 16, 18, 30, 34, 56, 58, 60, 62, 66, 68, 72, 76, 80, 82, 84 y 88.

21. Proteína según la reivindicación 20:

(a) que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID Nos: 4, 6, 8, 10, 16, 18, 30, 34, 56, 58, 60, 62, 66, 68, 72, 76, 80, 82, 84 y 88; o bien,

(b) que está codificada por una variante alélica de una molécula de ácidos nucleicos de CHV que codifica una proteína de CHV de (a).

22. Anticuerpo aislado que se une selectivamente a una proteína de CHV según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21.

23. Procedimiento para aumentar la eficacia de formación de placas de CHV recombinante, cuyo procedimiento comprende:

(a) introducir un genoma de CHV recombinante en una célula canina que expresa el factor de transducción alfa de CHV y cultivar la célula para producir CHV recombinante; o bien,

(b) cointroducir un genoma de CHV recombinante y un gen del factor de transducción alfa de CHV en una célula canina y cultivar la célula para producir CHV recombinante.

24. Línea celular canina que comprende un gen del factor de transducción alfa de CHV.

ES 2 281 098 T3

25. Línea celular según la reivindicación 24, en la que el gen comprende la molécula de ácidos nucleicos nCUL48₁₂₆₉ SEC ID No: 67.

5 26. Utilización de una línea celular, anticuerpo, proteína, vector, célula o molécula de ácidos nucleicos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la preparación de una composición terapéutica para proteger a un animal de la infección por CHV.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

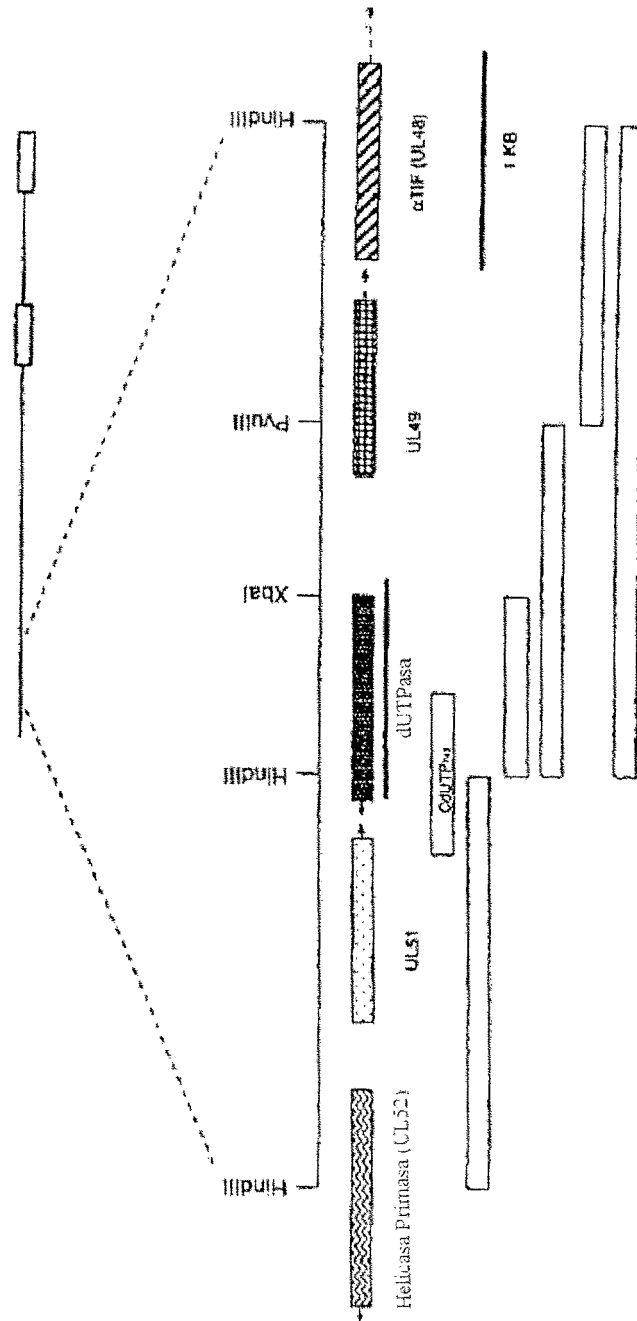


Fig. 1

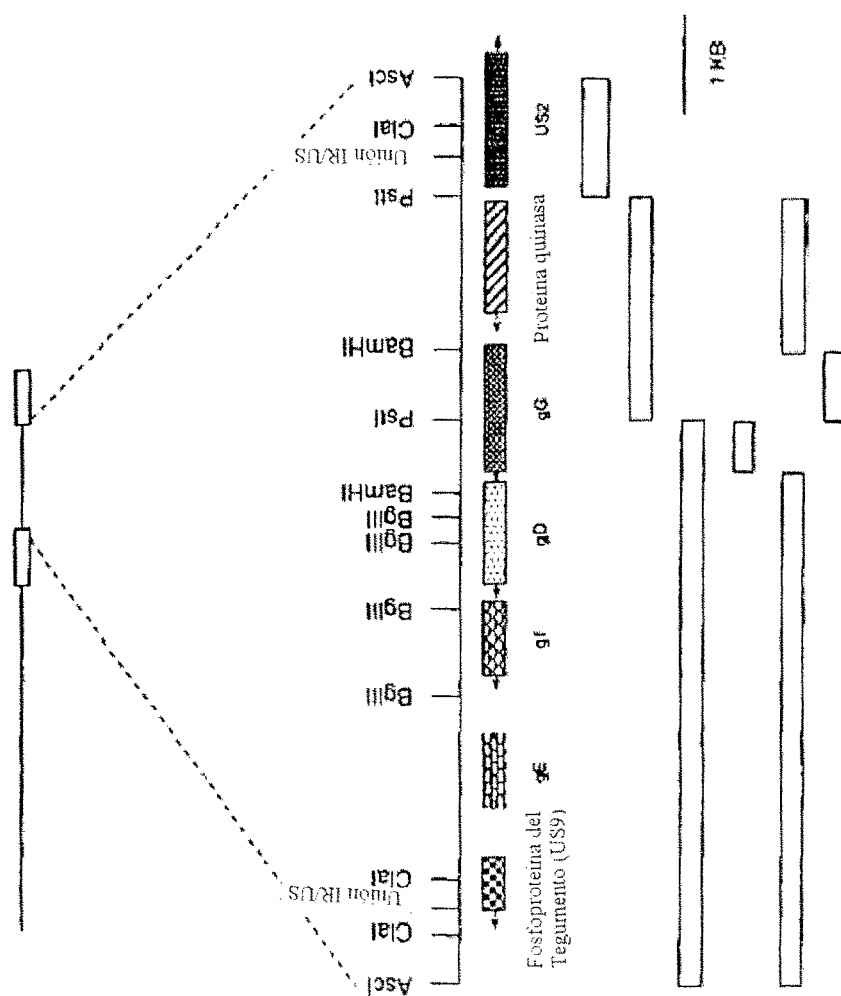


Fig. 2

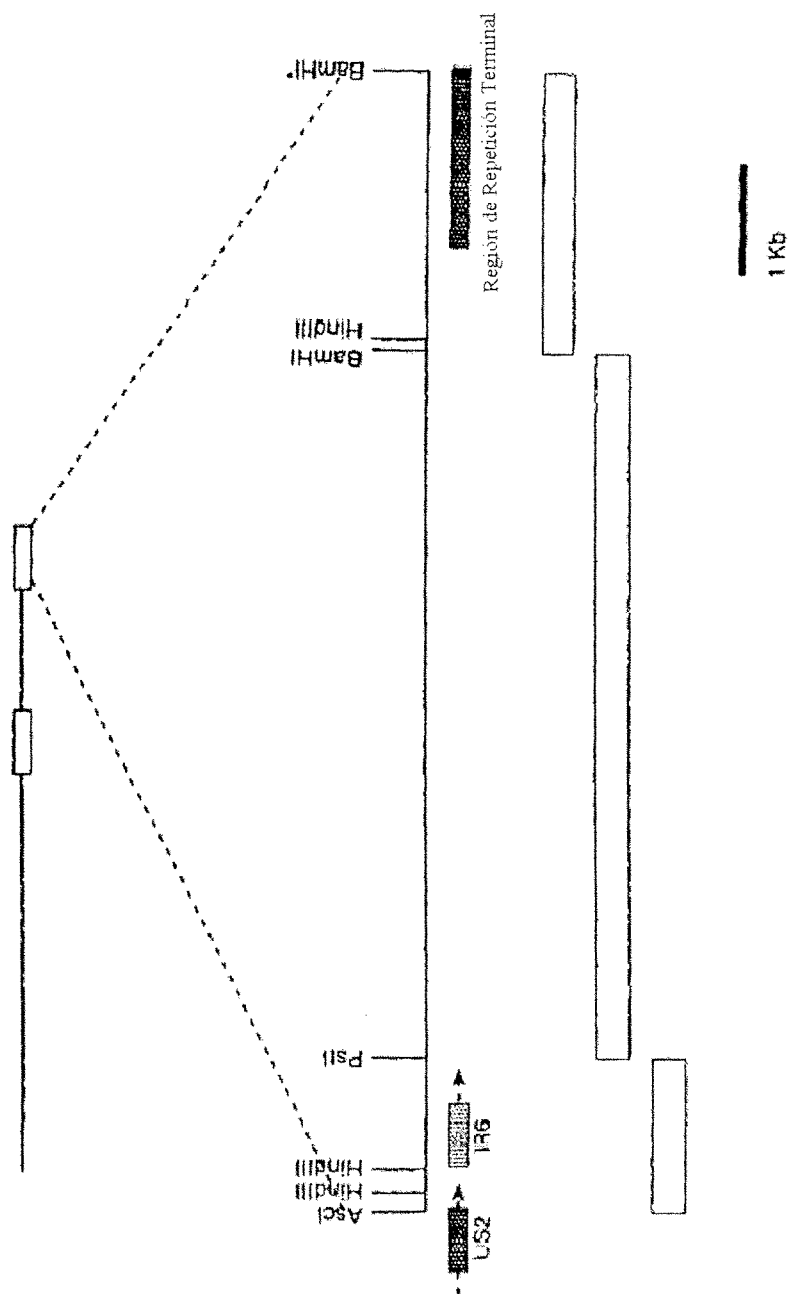


Fig. 3

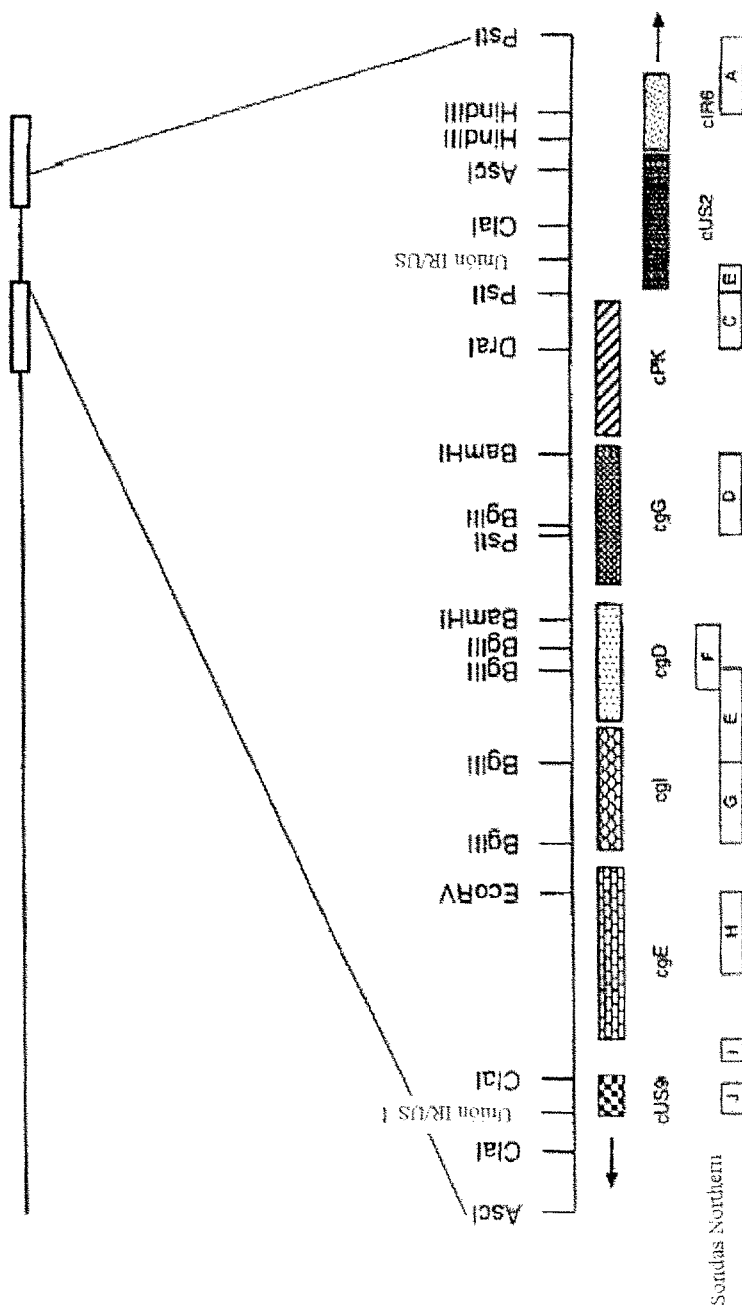


Fig. 4

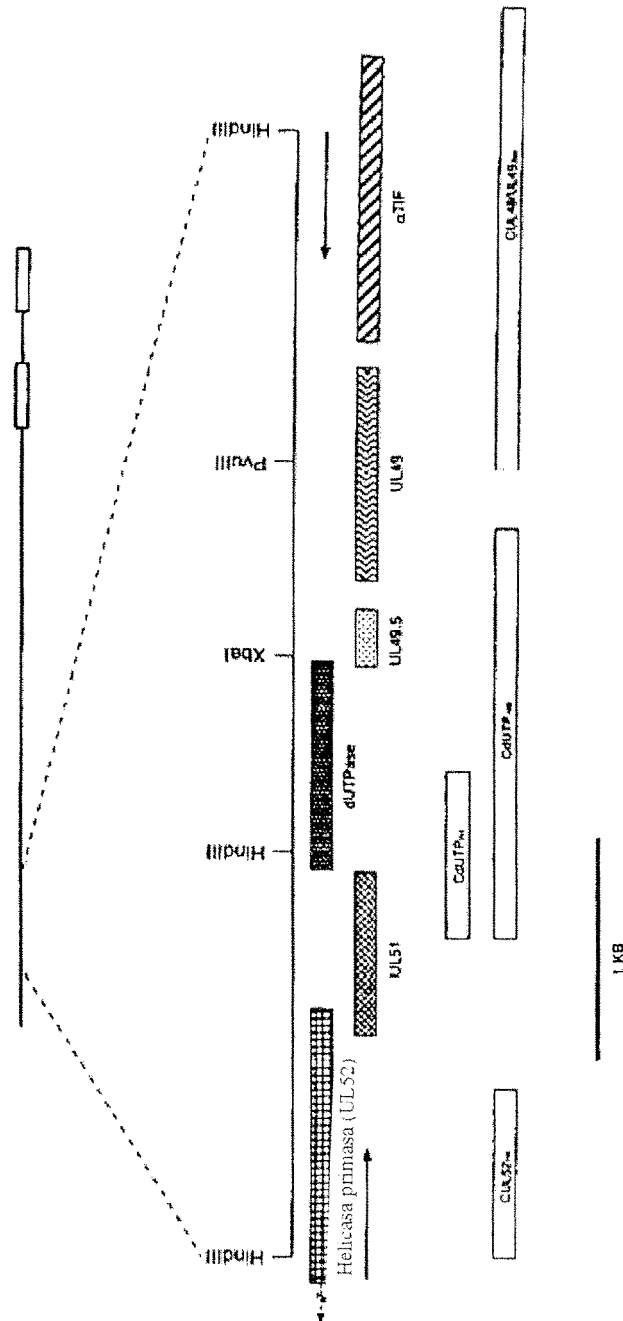


Fig. 5

LISTA DE SECUENCIAS

El siguiente Listado de Secuencias se proporciona según la 37 CFR § 1.821. Con la presente invención se dispone una copia en forma legible por ordenador.

Los solicitantes declaran que según 37 CFR § 1.821 (f) el contenido de las copias en papel y legibles por ordenador de la SEC ID No: 1 hasta la SEC ID No: 92 proporcionadas con la presente invención son el mismo.

(1) INFORMACIÓN GENERAL

(i) SOLICITANTE: Haanes, Elizabeth J. Frank, Rexann S.

(ii) TÍTULO DE LA INVENCIÓN: VIRUS DE HERPES CANINO RECOMBINANTE

(iii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 92

(iv) DIRECCIÓN DE LA CORRESPONDENCIA:

(A) DIRECCIÓN: Sheridan Ross

(B) CALLE: 1700 Lincoln Street, Suite 3500

(C) CIUDAD: Denver

(D) ESTADO: Colorado

(E) PAÍS: EEUU

(F) CP: 80203

(v) FORMA LEGIBLE POR ORDENADOR:

(A) TIPO MEDIO: Disquete

(B) ORDENADOR: Compatible con IBM

(C) SISTEMA OPERATIVO: PC-DOS/MS-DOS

(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Versión 1.30

(vi) DATOS DE LA PRESENTE SOLICITUD:

(A) NÚMERO DE SOLICITUD:

(B) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(C) CLASIFICACIÓN:

(viii) INFORMACIÓN DEL ABOGADO/ REPRESENTANTE:

(A) NOMBRE: Connell, Gary J.

(B) NÚMERO DE REGISTRO: 32.020

(C) NÚMERO DE REFERENCIA/EXPEDIENTE: 2618-46-PCT

(ix) INFORMACIÓN DE TELECOMUNICACIONES:

(A) TELÉFONO: (303) 863-9700

(B) TELEFAX: (303)-0223

(2) INFORMACIÓN PARA LA SEC ID No. 1:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA

(A) LONGITUD: 5495 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No. 1:

ES 2 281 098 T3

	CTGCAGTGTA	TTTAAAAAAT	AAAATCTATG	AATGAAATCT	ATGAATGAAA	TCTATGAATG	60
	AAATCTATGA	ATGAAATCTA	TGAATGAAAT	CTATGAATGA	AATCTATGAA	TGAAATCTAT	120
5	GAATGAAATC	TATGAATGAA	ATCTATGAAT	GAAATCTATG	AATGAAATCT	ATGAATGAAA	180
	TCTATGAATG	AAATCTATGA	ATGAAATCTA	TGAATGAAAT	CTATGAATGA	AATCTATGAA	240
10	TGAAATCTAT	GAATGAAATC	TATGAATGAA	ATCTATGAAT	GAAATCTATG	AATGAAATCT	300
	ATGAGACAAG	TATTTTAAAA	ATATTTTAAA	TTTATAAGGT	TAAGTACAGT	AGGCGGTTGG	360
	GTAAACATTT	TTAGTTTTTC	AAGTTTTTAT	TTTTCTGGT	ATCCTACCCA	ACACAAATGC	420
15	ATCTTCGGAT	ACATTTATTT	TAAGAGAGTA	ATCACTTTTT	AGAATATATC	TTATTGGTGG	480
	TACATTTATA	AATTTTGGAC	CATCCCAATA	ACACTTCGAT	TCCACAAGCG	AAGAAGGTAC	540
	TTCCATAAGC	TGACAAGCGT	TTACTTGATT	GTAGGGAGAA	CTTGGCGTTT	CAAAATCCTT	600
20	TAGAACGTAT	AGTCTGCAAT	ACATAGGTTT	AATATCATCT	TCATACCTCT	CATCAGGATA	660
	TGAAATGGA	AGTTTCACAA	AGGTTCCATC	ACGAAGCTTT	TTGAAGAATC	GTACATCCGT	720
	AGGTGGTGTA	GGACAATAG	TGAAGGCGTG	CGGTTCACCC	TGGTTTTTCA	CACGTGCAAG	780
25	CGCTGGTGTG	GTTTTAGGGC	GAACTGGAAA	ATAACCAGGC	GGAACCTGTG	CGTAGAATCC	840
	TTCATTAAGT	TCTCCACGAC	AGCGTCTGAA	GTATGATGGC	ATATTAGCTT	GATCGGAGTT	900
30	GTTATCAAAT	AGAGCAAATG	AAGCACTCAT	TTTAAACTT	TTAGTTAAG	CTTTAAAAAC	960
	AAGTGAAGAT	TTAAAAATGT	AGGATAAAAT	GCCAGTTTAT	ATACAGTAAG	AATATGGGAG	1020
	TGGTTCACAT	AAAAAACCAG	AATTTTCAGG	TTACATCTAC	TGTTTATTCA	CAACAAATAT	1080
35	AAACAACTT	AGTTTCACAA	TAAACATGAA	CTAAATAGAG	ATGAACGTTG	AGCGTTGGTA	1140
	GGTTGTGTAG	AAGACATACC	ATCGTTTTCA	TTTTTGTTTA	TTGTTTTGGC	GCGCCTTGAA	1200
	AATAATCGTT	TAAAAATATT	TGGTTTGGAT	AGCCTTTTCA	TAGGTTTCAC	CCCATGCAAG	1260
40	TCATCCTCTT	CTGGTTCAGG	AATTTCTTCA	TAACCATTAT	GGGATATTAT	TGCACACATA	1320
	AATGATTCTGA	TTACCGGGGG	GGCAGAACGT	GTCTCATTTA	TATAAAGAGA	ATCACATACA	1380
45	TCGCTTATAG	AACATGTAGA	ACTGTCAGAA	TCCTCTTTAA	AATATTTTTT	AATTTACACAA	1440
	TTAGTTTCTT	CTAGTTCATT	ATCCACCATC	GCATTAGCGT	ATTTCCAAAT	ATCATTCTCT	1500
	GAGGAATAAT	GAGATGCAGA	GCATGAAGAA	GAGGATGAGG	AGGAGGAGCA	TGAAGATGAG	1560
50	GATATAGAGG	GACATCTTGG	AGAGCTTTCA	AAGTTGAATG	GAGTATTAAA	TGTTGTACCA	1620
	TAAAAAATGT	CACTTAACAT	AGGGGGTACT	TTAAAGGAGG	ACAGAAAGGT	GTCTAATACA	1680
55	GGTACCCATA	TAAACGAGGG	GCAATAAACA	CTCCAGAAAT	CATCGATATG	TTTTACATTA	1740

ES 2 281 098 T3

	TTTTTGGAAA	TCTCAAGACA	CTCAGGTTTC	CAGGATGGTT	COGGCCATTC	ACATGATACA	1800
	TATGCATAAA	TTAGTCGCTT	TGGTCCTGGG	ATATTAGAAA	TGACTGGCTC	ACATAAATCC	1860
5	GCTGCACCGA	AAACCCATAG	ATTAAGAGGA	TAGTTTCCAA	ATATACCAGA	GTTTAGATAG	1920
	TTATACCCCG	AAACAGCCGA	TTTCCATTCC	ATGCTAGCCC	CAGGTTTATC	CTCATAAAAT	1980
	AAAAAGTCCT	CCTCCTCCCC	CTCCGTTGGT	TTAAAAAATT	TACTATTAGA	GGTTGATGTT	2040
10	CTTACTATAG	GCCTTGAAAC	TCTAGGTAGA	TGTTTTATAG	AGTCCATAAA	ATAACATAAG	2100
	TTTGCAGATC	GTAATATTAT	AGGCATAGCC	AATCGTGTGA	GAGAAAGGAT	ATAGCATTGT	2160
15	CTAGCCATAA	AACACCAAAG	ATCAGGATGA	ACATCTTGGG	AGTTTCCTGG	TAACGCCCCA	2220
	TTTTTGTCAA	TAAACGTAAC	AATATTAAC	TCAACCACAC	CCATAATTAA	ATTTTATGTA	2280
	TGAATCCAAT	AAAGGTTAAT	ACACACCTAA	TTTATGTTAT	AATTTTAGAA	GAAGCTGCAG	2340
20	TTGATGAGTT	GATATTAACA	TAACAATTTT	ACAATTACCT	GATATGGCAA	AGTGTACCAC	2400
	CGAAAAGTTT	TGTTGTATCA	GCGTGAATAG	AGAATCTTCT	GTCGATCCAG	AAGACTTCTA	2460
	TAAACCGGTT	CCTCTAACTT	CAGATTTGAT	TGAAGAGGAT	AACCTACATC	AAGACAAAAT	2520
25	AATGGATGAG	GATTTATACT	CGGATTTTAG	TGATGATGAC	TTTATGGATT	ATACAAAAAA	2580
	TCCAAC TGAA	AGTGAAAATG	AAAGAGAAAG	TGACGAAGAA	GTTGAAGAAA	GTTATGAAAG	2640
	TGATGAAGAT	AAAAAAAGTT	TATCTCCTAC	TAAAAGCGAA	GGAATTGAAG	CGGCTGAAGC	2700
30	GCTAAAGTTT	TCTGTTGTTA	AATCGTTAAC	GCCTGGGTCA	GAAGGAAGAG	TTTTTATTGC	2760
	TCTTAAAAAA	GATAAAGATA	CAAGCTATAA	GGTAATTTTA	AAAATTGGAC	AAAGGGGAAA	2820
35	CACGCTTG TG	GAATCGTTAA	TTTTGAGAAA	TATTAGTCAC	CAATCTATAA	TTAAACTTCA	2880
	AGACACTCTT	TTTTATAAAG	AGTTAACATG	TTTGGTGTTA	COGTATTATA	AATATGATCT	2940
	ATATAATTTT	TTAATGGATC	ATGGGAAATC	TCTGTCTTTT	GAATCTGTAA	TTAAATTTGA	3000
40	AAAACAAATA	TTAACTGGAC	TTCAATATAT	TCATGGAAAA	AAAATTATTC	ATCGAGATAT	3060
	AAAAACTGAA	AATATTTTCT	TGGATAATGA	CTCTAATGTT	TGTATAGGTG	ATTTTGGGGC	3120
	TTCTCAATTT	CCTGTTTCCT	CACCAGATTA	TTTGGGAATT	GCGGGGACTA	TTGAACTAA	3180
45	TGCTCCTGAA	GTTCTATCAA	AGGATGCGTA	CAACTGTAAA	GCTGATATTT	GGAGTGCTGG	3240
	TATAATTTTA	TTTGAAATGC	TTGCATATCC	TAATGTTTTG	TTTGAGGAGG	AAGAAAGAGA	3300
	TAGTAGCGAT	TTAATAAACA	ATTGTAATCT	TCATCTTATA	AAAATTATAT	CAACTCTGAA	3360
50	GATTAACCCA	AATGAATTTT	CATCTGATTT	GGAATCTAAT	CTAGTAAAC	ATTTTATAAA	3420
	ATATGCTAAT	AATGATAGAC	CTCCATTTAC	ACGATATAAT	CGTCTAAATA	ACCTTAAATT	3480
55	ACATCTCGAT	GGTGAATTTT	TAATTCATAA	AATGCTAACA	TTTGATGCAT	CTCTACGACC	3540
	AAGTGCGGAA	GAACTATTAT	CCTATCAGAT	TTTTAGTAAA	CAATAAATTT	CATAAAAATG	3600

60

65

ES 2 281 098 T3

	GGCGTGGAAT	TTTTTATTGT	TTTATATAAA	ACGGGTGTTT	GAAAGCTCTT	TTTTATTAAT	3660
	TTTATTTTTA	CATCCTAGCT	ACAATATTAT	AGTTATCATG	TTGTATACGC	TGTTTTTTGT	3720
5	TTTTTATTTT	AAGGTAAGTT	TATCTCGCAT	AGCTCCGCTA	GAGTTGTGTT	ATGCGGATCC	3780
	TAAAGAAAAT	ACAACTGAAC	CTACACAAC	TCCTACAGGG	GAACAATCTA	AGACTCTTAT	3840
10	TCCCGTGGTA	ACAAACGGAT	ATGTTGAATA	CTCTAAAGGA	TGTGAACTAC	GATTACTAGA	3900
	TACATATGTA	AATGTATCTT	CACGACCAGA	AAAAAAGGTT	AATGCTACAA	TTGGATGGTC	3960
	ATTTGATCTT	GGTTGTCAAA	TTCTTTTAAT	TTATAGAGAA	TATTATAATT	GTACTGGTAA	4020
15	TATAATACCA	TCACCAGAAA	CTTGTGATGG	TTATTCTTTA	ACTTTGGTAA	AATCTGAAAG	4080
	TATATCATCT	TATGCACTTG	TTAATGTTAG	TTTGCTTATT	CAACCAGGAA	TTTTTGATTG	4140
	TGGTAGATAT	TTATACTCAC	TTGTTTTTGG	AAACGATAGT	TATAACGGAA	GAATTGAAGT	4200
20	TCGAGTGGAT	AATGAGACAG	ACTATCCATG	TTTTATGATG	CATGGATTGA	CTGTAAAAAA	4260
	GGGTGATAAA	CTTCATATTC	CTTATAAACC	ATCCACAAAT	CCTAATCATA	AACGATATAG	4320
	AGGTTGTTTT	CCAATATCAA	ATACTGAGCT	ATGGAATAAT	ATTAGTGATG	AAAGTGTGGG	4380
25	TAGATATTCA	TATGATGAAG	AATATGAAGA	ATATGAAGAA	GAAAACGAAG	ATTTTGAAGA	4440
	TCTACAATCA	AAAGATTGCC	GCAAATCCAA	TCTTTTTGAT	ATGAAGAAGA	CTTTTAATTT	4500
30	GGCTGCAGGT	TCTCAAAGTT	TATTGATTGC	TAGTTTGGGT	AAATCAATTT	CAGAACAACC	4560
	GTGGTCATTT	AAAATTAATG	AAAGTTATGA	ACTTTTTAAT	AATTTGTCTA	TCACCCCTCA	4620
	ATCGGAAGAA	GATTCTAATA	TACTGAATCC	TGAAATTGTA	ACGTTTACCA	CACCACCACC	4680
35	TACTGAAAAT	ACACATATGT	TTATGTCAAA	TAATGAAACT	ATGTATGAAG	AAGAAAGTGT	4740
	TTTAAGCATT	ATTCAATTGT	TTAACAATGG	TTATAATAAT	TGTAATACCC	ATATAAAGGT	4800
	AATTGGATTT	GGAACAATTA	TCTTTATTAT	TTTATTTTTT	GTTGCTGTGT	TTTTTTGTGG	4860
40	ATATACTTGT	GTATTAAACT	CTCGTATTAA	AATGATTAA	CATGCTTATA	TACAACCCCA	4920
	GAAATTAAAT	TTTTATGATA	TTTAATAAAA	CTATTATGAA	ACTTCTTATA	ACTTATTTGT	4980
	TTTTATTAAA	TGGGTTGGGT	TGGTTTTTAA	ATTACATACG	TGTATTGAAG	ATTAACATCA	5040
45	TAAAGGACAC	ACCCATGAAA	AACATTTTAA	TTCTATTAA	TTGAACGGAT	TAAACATTTT	5100
	CTCATTTTAA	GAGTTGCTAC	GACTTTTGAT	AGTAAAATGA	TTAAACTTCT	ATTTATCTTA	5160
50	TTTTATTTTA	ACCCAATAAC	TGGATATAAA	TGGGTAGACC	CTCCTCGTAG	GTATAATTAC	5220
	ACCGTTTTAA	GAATGATTCC	AGATATTCCA	AATCCAATGG	ATCCTTCTAA	AAACGCTGAA	5280
	GTTCCGTATG	TAACTTCTAC	TGACCCATGT	GATATGOTTG	CTTTGATTTC	TAATCCAAAT	5340
55	ATAGAATCTA	CAATTAAAAC	GATTCAATTT	GTGCAAAAGA	AAAAATTTTA	CAATGCATCT	5400
	CTTAGTTGGT	TTAAAGTTGG	AGATGATTGT	ACATATCCAA	TATATTTAAT	TCAATATTTT	5460
60							
	GATTGTGATC	CTCAAAGAGA	ATTTGGCATA	TGTTT			5495
65							

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 2:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 5495 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 2:

```

AAACATATGC CAAATTCTCT TTGAGGATCA CAATCAAAAT ATTGAATTAA ATATATTGGA      60
TATGTACAAT CATCTCCAAC TTTAAACCAA CTAAGAGATG CATTGTAAAA TTTTCTCTTT      120
TGCACAAATT GAATCGTTT AATTGTAGAT TCTATATTG GATTAGAAAT CAAAGCAACC      180
ATATCACATG GGTCAGTAGA AGTTACATAC CGAACTTCAG CGTTTTTAGA AGGATCCATT      240
GGATTTGGAA TATCTGGAAT CATTCTTAAA ACGGTGTAAT TATACCTACG AGGAGGGTCT      300
ACCCATTTAT ATCCAGTTAT TGGGTTAAAA TAAAATAAGA TAAATAGAAG TTTAATCATT      360
TTACTATCAA AAGTCGTAGC AACTCTTAAA ATGAGAAAAT GTTTAATCCG TTCAAATTAA      420
TAGAATTTAA ATGTTTTTCA TGGGTGTGTC CTTTATGATG TTAATTCTTA ATACACGTAT      480
GTAATTTTAA AACCACCCCA ACCCATTTAA TAAAACAAA TAAGTTATAA GAAGTTTCAT      540
AATAGTTTTA TTAAATATCA TAAAAATTTA ATTTCTGGGG TTGTATATAA GCATGGTTAA      600
TCATTTTAAAT ACGAGAGTTT AATACACAAG TATATCCACA AAAAAACACA GCAACAAAAA      660
ATAAAATAAT AAAGATAATT GTTCCAAATC CAATTACCTT TATATGGGTA TTACAATTAT      720
TATAACCATT GTTAAACAAT TGAATAATGC TTAAACACT TTCTTCTTCA TACATAGTTT      780
CATTATTTGA CATAACATA TGTGTATTTT CAGTAGGTGG TGGTGTGGTA AACGTTACAA      840
TTTCAGGATT CAGTATATTA GAATCTTCTT CCGATTGAAG GGTGATAGAC AAATTATTAA      900
AAAGTTCATA ACTTTCATTA ATTTTAAATG ACCACGGTTG TTCTGAAATT GATTTACCCA      960
AACTAGCAAT CAATAAATT TGAGAACCTG CAGCCAAATT AAAAGTCTTC TTCATATCAA     1020
AAAGATTGGA TTGCGGCAA TCTTTTGATT GTAGATCTTC AAAATCTTCG TTTTCTTCTT     1080
CATATTCTTC ATATTCTTCA TCATATGAAT ATCTACCAAC ACTTTCATCA CTAATATTAT     1140
TCCATAGCTC AGTATTTGAT ATTGGAAAAC AACCTCTATA TCGTTTATGA TTAGGATTTG     1200
TGGATGGTTT ATAAGGAATA TGAAGTTTAT CACCCTTTTT TACAGTCAAT CCATGCATCA     1260
TAAAACATGG ATAGTCTGTC TCATTATCCA CTCGAACTTC AATTCCTCCG TTATAACTAT     1320
CGTTTCCAAA AACAAGTGAG TATAAATATC TACCAGAATC AAAAATTCCT GGTGAATAA     1380

```

ES 2 281 098 T3

	GCAAACTAAC ATTAACAAGT GCATAAGATG ATATACTTTC AGATTTTACC AAGTTAAAG	1440
	AATAACCATC ACAAGTTTCT GGTGATGGTA TTATATTACC AGTACAATTA TAATATTCTC	1500
5	TATAAATTAA AGGAATTTGA CAACCAAGAT CAAATGACCA TCCAATTGTA GCATTAACCT	1560
	TTTTTCTGG TCGTGAAGAT ACATTTACAT ATGTATCTAG TAATCGTAGT TCACATCCTT	1620
10	TAGAGTATTC AACATATCCG TTTGTTACCA CGGGAATAAG AGTCTTAGAT TGTTCCTCG	1680
	TAGGAAGTTG TGTAGGTTCA GTTGTATTTT CTTTAGGATC CGCATAACAC AACTCTAGCG	1740
	GAGCTATGCG AGATAAACT ACCTTAAAT AAAAAACAAA AAACAGCGTA TACAACATGA	1800
15	TAACATATAAT ATTGTAGCTA GGATGTAAAA ATAAAATTAA TAAAAAGAG CTTTCAAACA	1860
	CCCGTTTTAT ATAAAACAAT AAAAAATTCC ACGCCCATTT TTATGAAATT TATTGTTTAC	1920
	TAAAAATCTG ATAGGATAAT AGTTCTTCCG CACTTGGTCC TAGAGATGCA TCAAATGTTA	1980
20	GCATTTTATG AATTAAAAAT TCACCATCGA GATGTAATTT AAGGTTATTT AGACGATTAT	2040
	ATCGTGTAAT TGGAGGTCTA TCATTATTAG CATATTTTAT AAAATGTTTT ACTAGATTAG	2100
25	ATTCCAAATC AGATGCAAAT TCATTTGGGT TAATCTTCAG AGTTGATATA ATTTTATAA	2160
	GATGAAGATT ACAATTGTTT ATTAAATCGC TACTATCTCT TTCTTCCTCC TCAAACAAAA	2220
	CATTAGGATA TGCAAGCATT TCAAATAAAA TTATACCAGC ACTCCAAATA TCAGCTTTAC	2280
30	AGTTGTACGC ATCCTTTGAT AGAACTTCAG GAGCATTAGT TTCAATAGTC CCCGCAATTC	2340
	CCAAATAATC TGGTGAGGAA ACAGGAAATT GAGAAGCCCC AAAATCACCT ATACAAACAT	2400
	TAGAGTCATT ATCCAAGAAA ATATTTTCAG TTTTATATC TCGATGAATA ATTTTTTTTC	2460
35	CATGAATATA TTGAAGTCCA GTTAATATTT GTTTTCAAT TTTAATTACA GATTCAAAG	2520
	ACAGAGATTT CCCATGATCC ATTAAAAAT TATATAGATC ATATTTATAA TACGGTAACA	2580
40	CCAAACATGT TAACTCTTTA TAAAAAGAG TGTCTGAAG TTTAATTATA GATTGGTGAC	2640
	TAATATTTCT CAAAATTAAC GATTCCACAA GCGTGTTTCC CCTTTGTCCA ATTTTTAAAA	2700
	TTACCTTATA GCTTGTATCT TTATCTTTTT TAAGAGCAAT AAAAATCTT CCTTCTGACC	2760
45	CAGGCGTTAA CGATTTAACA ACAGAAAACT TTAGCGCTTC AGCOGCTTCA ATTCCTTCGC	2820
	TTTTAGTAGG AGATAAACTT TTTTATCTT CATCACTTTC ATAACTTTCT TCACTTCTT	2880
	CGTCACTTTC TCTTTCATT TCACTTTCAG TTGGATTTT TGTATAATCC ATAAAGTCAT	2940
50	CATCACTAAA ATCCGAGTAT AAATCCTCAT CCATTATTTT GTCTTGATGT AGGTTATCCT	3000
	CTTCAATCAA ATCTGAAGTT AGAGGAACCG GTTTATAGAA GTCTTCTGGA TCGACAGAAG	3060
	ATTCTCTATT CACGCTGATA CAACAAAAT TTTGGTGGT AACTTTGCC ATATCAGGTA	3120
55	ATTGTGAAAT TGTTATGTTA ATATCAACTC ATCAACTGCA GCTTCTTCTA AAATTATAAC	3180
	ATAAATTAGG TGTGTATTAA CCTTTATTGG ATTCATACAT AAAATTTAAT TATGGGTGTG	3240

ES 2 281 098 T3

	GT	TGAAGTTA	ATATTGTTAC	GTTTATTGAC	AAAAATGGGG	CGTTACCAGG	AAACTCCCAA	3300	
	GAT	GTTTCATC	CTGATCTTTG	GTGTTTTATG	GCTAGACAAT	GCTATATCCT	TTCTCTCACA	3360	
5	CG	ATTGGCTA	TGCCTATAAT	ATTACGATCT	GCAAACCTAT	GTTATTTTAT	GGACTCTATA	3420	
	AA	ACATCTAC	CTAGAGTTTC	AAGGCCTATA	GTAAGAACAT	CAACCTCTAA	TAGTAAATTT	3480	
10	TT	AAAACCAA	CGGAGGGGGA	GGAGGAGGAC	TTTTTATTTT	ATGAGGATAA	ACCTGGGGCT	3540	
	AG	CATCGAAT	GGAATCGGC	TGTTTCGGGG	TATAACTATC	TAAACTCTGG	TATATTTGGA	3600	
	AA	CTATCCTC	TTAATCTATG	GGTTTTCGGT	GCAGCGGATT	TATGTGAGCC	AGTCATTTCT	3660	
15	AA	TATCCCAG	GACCRAAGCG	ACTAATTTAT	GCATATGTAT	CATGTGAATG	GCCGGAACCA	3720	
	TC	CTGGAAAC	CTGAGTGTCT	TGAGATTTCC	AAAAATAATG	TAAAACATAT	CGATGATTCT	3780	
	GG	GAGTGTTT	ATTGCCCTC	GTTTATATGG	GTACCTGTAT	TAGACACCTT	TCTGTCTCTC	3840	
20	TT	TAAAGTAC	CCCCTATGTT	AAGTGACATT	TTTTATGGTA	CAACATTTAA	TACTCCATTC	3900	
	AA	CTTTGAAA	GCTCTCCAAG	ATGTCCCTCT	ATATCCTCAT	CTTCATCCTC	CTCCTCCTCA	3960	
	TC	CTCTTCTT	CATGCTCTGC	ATCTCATTAT	TCCTCAGAGA	ATGATATTTG	GAAATACGCT	4020	
25	AA	TGCGATGG	TGGATAATGA	ACTAGAAGAA	ACTAATTGTG	AAATTAAAAA	TAGTTTAAAA	4080	
	GAG	GATTCTG	ACAGTTCTAC	ATGTTCTATA	AGCGATGTAT	GTGATTCTCT	TTATATAAAT	4140	
30	GAG	ACGTT	CTGCCCCCCC	GGTAATCGAA	TCATTTATGT	GTGCAATAAT	ATCCCATAAAT	4200	
	GG	TATGAAG	AAATTCCTGA	ACCAGAAGAG	GATGACTTGC	ATGGGGTGAA	ACCTATGAAA	4260	
	AG	GCTATCCA	AACCAATAT	TTTTAAACGA	TTATTTTCAA	GGCGCGCCAA	AACAATAACC	4320	
35	AAAA	TGAAA	ACGATGGTAT	GTCTTCTACA	CAACCTACCA	ACGCTCAACG	TTCATCTCTA	4380	
	TT	TAGTTT	CATGTTTATGTGG	AAACTAAGTT	TGTTTATATT	TGTTGTGAAT	AAACAGTAGA	4440	
	TG	TAAACCTG	AAATTCTGGT	TTTTTATGTG	AACCACTCCC	ATATTCTTAC	TGTATATAAA	4500	
40	CT	GGCATT	TTT	ATCCTACATT	TTTAAATCTT	CACCTGTTTT	TAAAGCTTAA	CTAAAAAGTT	4560
	TT	AAAATGAG	TGCTTCATTT	GCTCTATTTG	ATAACAACCTC	CGATCAAGCT	AATATGCCAT	4620	
45	CA	TACTTCAG	ACGCTGTCGT	GGAGAACTTA	ATGAAGGATT	CTACGCACAA	GTTCCGCCTG	4680	
	GT	TATTTTCC	AGTTCGCCCT	AAAACCACAC	CAGCGCTTGC	ACGTGTGAAA	AACCAGGGTG	4740	
	AA	CCGCACGC	CTTCACTATT	GTTCTACAC	CACCTACGGA	TGTACGATTC	TTCAAAAAGC	4800	
50	TT	CGTGATGG	AACCTTTGTG	AAACTTCCAT	TTTCATATCC	TGATGAGAGG	TATGAAGATG	4860	
	AT	ATTGAACC	TATGTATTGC	AGACTATACG	TTCTAAAGGA	TTTTGAAACG	CCAAGTTCTC	4920	
	CCT	ACAATCA	AGTAAACGCT	TCTCAGCTTA	TGGAAGTACC	TTCTTCGCTT	GTGGAATCGA	4980	
55	AG	TGTTATTG	GGATGGTCCA	AAATTTATAA	ATGTACCACC	AATAAGATAT	ATTCTAAAAA	5040	
	GT	GATTACTC	TCTTAAAAATA	AATGTATCCG	AAGATGCATT	TGTGTTGGGT	AGGATACCAG	5100	

ES 2 281 098 T3

```

AAAACTAAA AACTTGAAAA ACTAAAAATG TTTACCCAAC CGCCTACTGT ACTTAACCTT 5160
ATAAATTAA AATATTTTAA AAATACTTGT CTCATAGATT TCATTCATAG ATTTTCATTCA 5220
TAGATTTTCAT TCATAGATTT CATTTCATAGA TTTCATTTCAT AGATTTTCATT CATAGATTTTC 5280
ATTCATAGAT TTCATTTCATA GATTTTCATTC ATAGATTTCAT TTCATAGATT TCATTCATAG 5340
ATTTTCATTCA TAGATTTTCAT TCATAGATTT CATTTCATAGA TTTCATTTCAT AGATTTTCATT 5400
CATAGATTTTC ATTCATAGAT TTCATTTCATA GATTTTCATTC ATAGATTTCAT TTCATAGATT 5460
TCATTCATAG ATTTTATTTT TFAAATACAC TGCAG 5495

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 3:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 552 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: CDS
- (B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 552

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 3:

```

ATG AGT GCT TCA TTT GCT CTA TTT GAT AAC AAC TCC GAT CAA GCT AAT 48
Met Ser Ala Ser Phe Ala Leu Phe Asp Asn Asn Ser Asp Gln Ala Asn
1 5 10 15
ATG CCA TCA TAC TTC AGA CGC TGT CGT GGA GAA CTT AAT GAA GGA TTC 96
Met Pro Ser Tyr Phe Arg Arg Cys Arg Gly Glu Leu Asn Glu Gly Phe
20 25 30
TAC GCA CAA GTT CCG CCT GGT TAT TTT CCA GTT CGC CCT AAA ACC ACA 144
Tyr Ala Gln Val Pro Pro Gly Tyr Phe Pro Val Arg Pro Lys Thr Thr
35 40 45
CCA GCG CTT GCA CGT GTG AAA AAC CAG GGT GAA CCG CAC GCC TTC ACT 192
Pro Ala Leu Ala Arg Val Lys Asn Gln Gly Glu Pro His Ala Phe Thr
50 55 60
ATT GTT CCT ACA CCA CCT ACG GAT GTA CGA TTC TTC AAA AAG CTT CGT 240
Ile Val Pro Thr Pro Pro Thr Asp Val Arg Phe Phe Lys Lys Leu Arg
65 70 75 80
GAT GGA ACC TTT GTG AAA CTT CCA TTT TCA TAT CCT GAT GAG AGG TAT 288
Asp Gly Thr Phe Val Lys Leu Pro Phe Ser Tyr Pro Asp Glu Arg Tyr
85 90 95
GAA GAT GAT ATT GAA CCT ATG TAT TGC AGA CTA TAC GTT CTA AAG GAT 336
Glu Asp Asp Ile Glu Pro Met Tyr Cys Arg Leu Tyr Val Leu Lys Asp
100 105 110

```

ES 2 281 098 T3

TTT GAA ACG CCA AGT TCT CCC TAC AAT CAA GTA AAC GCT TCT CAG CTT 384
 Phe Glu Thr Pro Ser Ser Pro Tyr Asn Gln Val Asn Ala Ser Gln Leu
 115 120 125
 5 ATG GAA GTA CCT TCT TCG CTT GTG GAA TCG AAG TGT TAT TGG GAT GGT 432
 Met Glu Val Pro Ser Ser Leu Val Glu Ser Lys Cys Tyr Trp Asp Gly
 130 135 140
 CCA AAA TTT ATA AAT GTA CCA CCA ATA AGA TAT ATT CTA AAA AGT GAT 480
 Pro Lys Phe Ile Asn Val Pro Pro Ile Arg Tyr Ile Leu Lys Ser Asp
 10 145 150 155 160
 TAC TCT CTT AAA ATA AAT GTA TCC GAA GAT GCA TTT GTG TTC GGT AGG 528
 Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Val Ser Glu Asp Ala Phe Val Leu Gly Arg
 165 170 175
 15 ATA CCA GAA AAA CTA AAA ACT TGA 552
 Ile Pro Glu Lys Leu Lys Thr *
 180

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 4:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 184 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 4:

Met Ser Ala Ser Phe Ala Leu Phe Asp Asn Asn Ser Asp Gln Ala Asn
 1 5 10 15
 35 Met Pro Ser Tyr Phe Arg Arg Cys Arg Gly Glu Leu Asn Glu Gly Phe
 20 25 30
 Tyr Ala Gln Val Pro Pro Gly Tyr Phe Pro Val Arg Pro Lys Thr Thr
 35 40 45
 Pro Ala Leu Ala Arg Val Lys Asn Gln Gly Glu Pro His Ala Phe Thr
 50 55 60
 45 Ile Val Pro Thr Pro Pro Thr Asp Val Arg Phe Phe Lys Lys Leu Arg
 65 70 75 80
 Asp Gly Thr Phe Val Lys Leu Pro Phe Ser Tyr Pro Asp Glu Arg Tyr
 85 90 95
 50 Glu Asp Asp Ile Glu Pro Met Tyr Cys Arg Leu Tyr Val Leu Lys Asp
 100 105 110
 Phe Glu Thr Pro Ser Ser Pro Tyr Asn Gln Val Asn Ala Ser Gln Leu
 115 120 125
 55 Met Glu Val Pro Ser Ser Leu Val Glu Ser Lys Cys Tyr Trp Asp Gly
 130 135 140
 60 Pro Lys Phe Ile Asn Val Pro Pro Ile Arg Tyr Ile Leu Lys Ser Asp
 145 150 155 160
 Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Val Ser Glu Asp Ala Phe Val Leu Gly Arg
 165 170 175
 65 Ile Pro Glu Lys Leu Lys Thr *
 180

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 5:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 1176 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 1176

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 5:

20	ATG GCT GTG GTT GAA GTT AAT ATT GTT ACG TTT ATT GAC AAA AAT GGG	48
	Met Gly Val Val Glu Val Asn Ile Val Thr Phe Ile Asp Lys Asn Gly	
	1 5 10 15	
25	GCG TTA CCA GGA AAC TCC CAA GAT GTT CAT CCT GAT CTT TGG TGT TTT	96
	Ala Leu Pro Gly Asn Ser Gln Asp Val His Pro Asp Leu Trp Cys Phe	
	20 25 30	
30	ATG GCT AGA CAA TGC TAT ATC CTT TCT CTC ACA CGA TTG GCT ATG CCT	144
	Met Ala Arg Gln Cys Tyr Ile Leu Ser Leu Thr Arg Leu Ala Met Pro	
	35 40 45	
35	ATA ATA TTA CGA TCT GCA AAC TTA TGT TAT TTT ATG GAC TCT ATA AAA	192
	Ile Ile Leu Arg Ser Ala Asn Leu Cys Tyr Phe Met Asp Ser Ile Lys	
	50 55 60	
40	CAT CTA CCT AGA GTT TCA AGG CCT ATA GTA AGA ACA TCA ACC TCT AAT	240
	His Leu Pro Arg Val Ser Arg Pro Ile Val Arg Thr Ser Thr Ser Asn	
	65 70 75 80	
45	AGT AAA TTT TTA AAA CCA ACG GAG GGG GAG GAG GAG GAC TTT TTA TTT	288
	Ser Lys Phe Leu Lys Pro Thr Glu Gly Glu Glu Glu Asp Phe Leu Phe	
	85 90 95	
50	TAT GAG GAT AAA CCT GGG GCT AGC ATC GAA TGG AAA TCG GCT GTT TCG	336
	Tyr Glu Asp Lys Pro Gly Ala Ser Ile Glu Trp Lys Ser Ala Val Ser	
	100 105 110	
55	GGG TAT AAC TAT CTA AAC TCT GGT ATA TTT GGA AAC TAT CCT CTT AAT	384
	Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Ser Gly Ile Phe Gly Asn Tyr Pro Leu Asn	
	115 120 125	
60	CTA TGG GTT TTC GGT GCA GCG GAT TTA TGT GAG CCA GTC ATT TCT AAT	432
	Leu Trp Val Phe Gly Ala Ala Asp Leu Cys Glu Pro Val Ile Ser Asn	
	130 135 140	

ES 2 281 098 T3

	ATC	CCA	GGA	CCA	AAG	CGA	CTA	ATT	TAT	GCA	TAT	GTA	TCA	TGT	GAA	TGG	480
	Ile	Pro	Gly	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile	Tyr	Ala	Tyr	Val	Ser	Cys	Glu	Trp	
	145					150					155					160	
5	CCG	GAA	CCA	TCC	TGG	AAA	CCT	GAG	TGT	CTT	GAG	ATT	TCC	AAA	AAT	AAT	528
	Pro	Glu	Pro	Ser	Trp	Lys	Pro	Glu	Cys	Leu	Glu	Ile	Ser	Lys	Asn	Asn	
					165					170					175		
10	GTA	AAA	CAT	ATC	GAT	GAT	TCT	GGG	AGT	GTT	TAT	TGC	CCC	TCG	TTT	ATA	576
	Val	Lys	His	Ile	Asp	Asp	Ser	Gly	Ser	Val	Tyr	Cys	Pro	Ser	Phe	Ile	
				180					185					190			
15	TGG	GTA	CCT	GTA	TTA	GAC	ACC	TTT	CTG	TCC	TCC	TTT	AAA	GTA	CCC	CCT	624
	Trp	Val	Pro	Val	Leu	Asp	Thr	Phe	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys	Val	Pro	Pro	
			195					200					205				
	ATG	TTA	AGT	GAC	ATT	TTT	TAT	GGT	ACA	ACA	TTT	AAT	ACT	CCA	TTC	AAC	672
	Met	Leu	Ser	Asp	Ile	Phe	Tyr	Gly	Thr	Thr	Phe	Asn	Thr	Pro	Phe	Asn	
		210					215					220					
20	TTT	GAA	AGC	TCT	CCA	AGA	TGT	CCC	TCT	ATA	TCC	TCA	TCT	TCA	TCC	TCC	720
	Phe	Glu	Ser	Ser	Pro	Arg	Cys	Pro	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	
	225					230					235					240	
25	TCC	TCC	TCA	TCC	TCT	TCT	TCA	TGC	TCT	GCA	TCT	CAT	TAT	TCC	TCA	GAG	768
	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	His	Tyr	Ser	Ser	Glu	
					245					250					255		
30	AAT	GAT	ATT	TGG	AAA	TAC	GCT	AAT	GCG	ATG	GTG	GAT	AAT	GAA	CTA	GAA	816
	Asn	Asp	Ile	Trp	Lys	Tyr	Ala	Asn	Ala	Met	Val	Asp	Asn	Glu	Leu	Glu	
				260					265					270			
	GAA	ACT	AAT	TGT	GAA	ATT	AAA	AAT	AGT	TTT	AAA	GAG	GAT	TCT	GAC	AGT	864
	Glu	Thr	Asn	Cys	Glu	Ile	Lys	Asn	Ser	Phe	Lys	Glu	Asp	Ser	Asp	Ser	
			275					280					285				
35	TCT	ACA	TGT	TCT	ATA	AGC	GAT	GTA	TGT	GAT	TCT	CTT	TAT	ATA	AAT	GAG	912
	Ser	Thr	Cys	Ser	Ile	Ser	Asp	Val	Cys	Asp	Ser	Leu	Tyr	Ile	Asn	Glu	
		290					295					300					
40	ACA	CGT	TCT	GCC	CCC	CCG	GTA	ATC	GAA	TCA	TTT	ATG	TGT	GCA	ATA	ATA	960
	Thr	Arg	Ser	Ala	Pro	Pro	Val	Ile	Glu	Ser	Phe	Met	Cys	Ala	Ile	Ile	
	305					310					315					320	
45	TCC	CAT	AAT	GGT	TAT	GAA	GAA	ATT	CCT	GAA	CCA	GAA	GAG	GAT	GAC	TTG	1008
	Ser	His	Asn	Gly	Tyr	Glu	Glu	Ile	Pro	Glu	Pro	Glu	Glu	Asp	Asp	Leu	
				325						330					335		
	CAT	GGG	GTG	AAA	CCT	ATG	AAA	AGG	CTA	TCC	AAA	CCA	AAT	ATT	TTT	AAA	1056
	His	Gly	Val	Lys	Pro	Met	Lys	Arg	Leu	Ser	Lys	Pro	Asn	Ile	Phe	Lys	
				340					345					350			
50	CGA	TTA	TTT	TCA	AGG	CGC	GCC	AAA	ACA	ATA	ACC	AAA	AAT	GAA	AAC	GAT	1104
	Arg	Leu	Phe	Ser	Arg	Arg	Ala	Lys	Thr	Ile	Thr	Lys	Asn	Glu	Asn	Asp	
			355					360					365				
55	GGT	ATG	TCT	TCT	ACA	CAA	CCT	ACC	AAC	GCT	CAA	CGT	TCA	TCT	CTA	TTT	1152
	Gly	Met	Ser	Ser	Thr	Gln	Pro	Thr	Asn	Ala	Gln	Arg	Ser	Ser	Leu	Phe	
		370					375					380					
60	AGT	TCA	TGT	TTA	TGT	GGA	AAC	TAA									1176
	Ser	Ser	Cys	Leu	Cys	Gly	Asn	*									
	385					390											
65																	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 6:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 392 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 6:

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

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Cys Ser Ala Ser His Tyr Ser Ser Glu
 245 250 255
 5 Asn Asp Ile Trp Lys Tyr Ala Asn Ala Met Val Asp Asn Glu Leu Glu
 260 265 270
 Glu Thr Asn Cys Glu Ile Lys Asn Ser Phe Lys Glu Asp Ser Asp Ser
 275 280 285
 10 Ser Thr Cys Ser Ile Ser Asp Val Cys Asp Ser Leu Tyr Ile Asn Glu
 290 295 300
 Thr Arg Ser Ala Pro Pro Val Ile Glu Ser Phe Met Cys Ala Ile Ile
 305 310 315 320
 15 Ser His Asn Gly Tyr Glu Glu Ile Pro Glu Pro Glu Glu Asp Asp Leu
 325 330 335
 His Gly Val Lys Pro Met Lys Arg Leu Ser Lys Pro Asn Ile Phe Lys
 340 345 350
 20 Arg Leu Phe Ser Arg Arg Ala Lys Thr Ile Thr Lys Asn Glu Asn Asp
 355 360 365
 Gly Met Ser Ser Thr Gln Pro Thr Asn Ala Gln Arg Ser Ser Leu Phe
 370 375 380
 25 Ser Ser Cys Leu Cys Gly Asn *
 385 390

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 7:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 1203 pares de bases
 (B) TIPO: ácido nucleico
 (C) CADENA: única
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: CDS
 (B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 1203

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 7:

ATG GCA AAG TGT ACC ACC GAA AAG TTT TGT TGT ATC AGC GTG AAT AGA 48
 Met Ala Lys Cys Thr Thr Glu Lys Phe Cys Cys Ile Ser Val Asn Arg
 1 5 10 15
 GAA TCT TCT GTC GAT CCA GAA GAC TTC TAT AAA CCG GTT CCT CTA ACT 96
 Glu Ser Ser Val Asp Pro Glu Asp Phe Tyr Lys Pro Val Pro Leu Thr
 20 25 30
 TCA GAT TTG ATT GAA GAG GAT AAC CTA CAT CAA GAC AAA ATA ATG GAT 144
 Ser Asp Leu Ile Glu Glu Asp Asn Leu His Gln Asp Lys Ile Met Asp
 35 40 45

ES 2 281 098 T3

	GAG	GAT	TTA	TAC	TCG	GAT	TTT	AGT	GAT	GAT	GAC	TTT	ATG	GAT	TAT	ACA	192
	Glu	Asp	Leu	Tyr	Ser	Asp	Phe	Ser	Asp	Asp	Asp	Phe	Met	Asp	Tyr	Thr	
5		50					55					60					
	AAA	AAT	CCA	ACT	GAA	AGT	GAA	AAT	GAA	AGA	GAA	AGT	GAC	GAA	GAA	GTT	240
	Lys	Asn	Pro	Thr	Glu	Ser	Glu	Asn	Glu	Arg	Glu	Ser	Asp	Glu	Glu	Val	
	65					70					75					80	
10	GAA	GAA	AGT	TAT	GAA	AGT	GAT	GAA	GAT	AAA	AAA	AGT	TTA	TCT	CCT	ACT	288
	Glu	Glu	Ser	Tyr	Glu	Ser	Asp	Glu	Asp	Lys	Lys	Ser	Leu	Ser	Pro	Thr	
					85					90					95		
15	AAA	AGC	GAA	GGA	ATT	GAA	GCG	GCT	GAA	GCG	CTA	AAG	TTT	TCT	GTT	GTT	336
	Lys	Ser	Glu	Gly	Ile	Glu	Ala	Ala	Glu	Ala	Leu	Lys	Phe	Ser	Val	Val	
				100					105					110			
20	AAA	TCG	TTA	ACG	CCT	GGG	TCA	GAA	GGA	AGA	GTT	TTT	ATT	GCT	CTT	AAA	384
	Lys	Ser	Leu	Thr	Pro	Gly	Ser	Glu	Gly	Arg	Val	Phe	Ile	Ala	Leu	Lys	
			115					120					125				
25	AAA	GAT	AAA	GAT	ACA	AGC	TAT	AAG	GTA	ATT	TTA	AAA	ATT	GGA	CAA	AGG	432
	Lys	Asp	Lys	Asp	Thr	Ser	Tyr	Lys	Val	Ile	Leu	Lys	Ile	Gly	Gln	Arg	
		130					135					140					
30	GGA	AAC	ACG	CTT	GTG	GAA	TCG	TTA	ATT	TTG	AGA	AAT	ATT	AGT	CAC	CAA	480
	Gly	Asn	Thr	Leu	Val	Glu	Ser	Leu	Ile	Leu	Arg	Asn	Ile	Ser	His	Gln	
	145					150					155					160	
35	TCT	ATA	ATT	AAA	CTT	CAA	GAC	ACT	CTT	TTT	TAT	AAA	GAG	TTA	ACA	TGT	528
	Ser	Ile	Ile	Lys	Leu	Gln	Asp	Thr	Leu	Phe	Tyr	Lys	Glu	Leu	Thr	Cys	
					165					170					175		
40	TTG	GTG	TTA	CCG	TAT	TAT	AAA	TAT	GAT	CTA	TAT	AAT	TTT	TTA	ATG	GAT	576
	Leu	Val	Leu	Pro	Tyr	Tyr	Lys	Tyr	Asp	Leu	Tyr	Asn	Phe	Leu	Met	Asp	
				180					185					190			
45	CAT	GGG	AAA	TCT	CTG	TCT	TTT	GAA	TCT	GTA	ATT	AAA	ATT	GAA	AAA	CAA	624
	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Ser	Phe	Glu	Ser	Val	Ile	Lys	Ile	Glu	Lys	Gln	
			195					200					205				
50	ATA	TTA	ACT	GGA	CTT	CAA	TAT	ATT	CAT	GGA	AAA	AAA	ATT	ATT	CAT	CGA	672
	Ile	Leu	Thr	Gly	Leu	Gln	Tyr	Ile	His	Gly	Lys	Lys	Ile	Ile	His	Arg	
		210					215					220					
55	GAT	ATA	AAA	ACT	GAA	AAT	ATT	TTC	TTG	GAT	AAT	GAC	TCT	AAT	GTT	TGT	720
	Asp	Ile	Lys	Thr	Glu	Asn	Ile	Phe	Leu	Asp	Asn	Asp	Ser	Asn	Val	Cys	
	225					230					235				240		
60	ATA	GGT	GAT	TTT	GGG	GCT	TCT	CAA	TTT	CCT	GTT	TCC	TCA	CCA	GAT	TAT	768
	Ile	Gly	Asp	Phe	Gly	Ala	Ser	Gln	Phe	Pro	Val	Ser	Ser	Pro	Asp	Tyr	
					245					250					255		
65	TTG	GGA	ATT	GCG	GGG	ACT	ATT	GAA	ACT	AAT	GCT	CCT	GAA	GTT	CTA	TCA	816
	Leu	Gly	Ile	Ala	Gly	Thr	Ile	Glu	Thr	Asn	Ala	Pro	Glu	Val	Leu	Ser	
				260					265					270			
70	AAG	GAT	GCG	TAC	AAC	TGT	AAA	GCT	GAT	ATT	TGG	AGT	GCT	GGT	ATA	ATT	864
	Lys	Asp	Ala	Tyr	Asn	Cys	Lys	Ala	Asp	Ile	Trp	Ser	Ala	Gly	Ile	Ile	
			275					280					285				

ES 2 281 098 T3

	TTA TTT GAA ATG CTT GCA TAT CCT AAT GTT TTG TTT GAG GAG GAA GAA	912
	Leu Phe Glu Met Leu Ala Tyr Pro Asn Val Leu Phe Glu Glu Glu Glu	
	290 295 300	
5	AGA GAT AGT AGC GAT TTA ATA AAC AAT TGT AAT CTT CAT CTT ATA AAA	960
	Arg Asp Ser Ser Asp Leu Ile Asn Asn Cys Asn Leu His Leu Ile Lys	
	305 310 315 320	
10	ATT ATA TCA ACT CTG AAG ATT AAC CCA AAT GAA TTT CCA TCT GAT TTG	1008
	Ile Ile Ser Thr Leu Lys Ile Asn Pro Asn Glu Phe Pro Ser Asp Leu	
	325 330 335	
	GAA TCT AAT CTA GTA AAA CAT TTT ATA AAA TAT GCT AAT AAT GAT AGA	1056
	Glu Ser Asn Leu Val Lys His Phe Ile Lys Tyr Ala Asn Asn Asp Arg	
	340 345 350	
15	CCT CCA TTT ACA CGA TAT AAT CGT CTA AAT AAC CTT AAA TTA CAT CTC	1104
	Pro Pro Phe Thr Arg Tyr Asn Arg Leu Asn Asn Leu Lys Leu His Leu	
	355 360 365	
	GAT GGT GAA TTT TTA ATT CAT AAA ATG CTA ACA TTT GAT GCA TCT CTA	1152
	Asp Gly Glu Phe Leu Ile His Lys Met Leu Thr Phe Asp Ala Ser Leu	
	370 375 380	
20	CGA CCA AGT GCG GAA GAA CTA TTA TCC TAT CAG ATT TTT AGT AAA CAA	1200
	Arg Pro Ser Ala Glu Glu Leu Leu Ser Tyr Gln Ile Phe Ser Lys Gln	
	385 390 395 400	
25	TAA	1203
	*	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 8:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 401 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 8:

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

ES 2 281 098 T3

Lys Ser Glu Gly Ile Glu Ala Ala Glu Ala Leu Lys Phe Ser Val Val
 100 105 110
 5 Lys Ser Leu Thr Pro Gly Ser Glu Gly Arg Val Phe Ile Ala Leu Lys
 115 120 125
 Lys Asp Lys Asp Thr Ser Tyr Lys Val Ile Leu Lys Ile Gly Gln Arg
 130 135 140
 10 Gly Asn Thr Leu Val Glu Ser Leu Ile Leu Arg Asn Ile Ser His Gln
 145 150 155 160
 Ser Ile Ile Lys Leu Gln Asp Thr Leu Phe Tyr Lys Glu Leu Thr Cys
 165 170 175
 15 Leu Val Leu Pro Tyr Tyr Lys Tyr Asp Leu Tyr Asn Phe Leu Met Asp
 180 185 190
 20 His Gly Lys Ser Leu Ser Phe Glu Ser Val Ile Lys Ile Glu Lys Gln
 195 200 205
 Ile Leu Thr Gly Leu Gln Tyr Ile His Gly Lys Lys Ile Ile His Arg
 210 215 220
 25 Asp Ile Lys Thr Glu Asn Ile Phe Leu Asp Asn Asp Ser Asn Val Cys
 225 230 235 240
 Ile Gly Asp Phe Gly Ala Ser Gln Phe Pro Val Ser Ser Pro Asp Tyr
 245 250 255
 30 Leu Gly Ile Ala Gly Thr Ile Glu Thr Asn Ala Pro Glu Val Leu Ser
 260 265 270
 35 Lys Asp Ala Tyr Asn Cys Lys Ala Asp Ile Trp Ser Ala Gly Ile Ile
 275 280 285
 Leu Phe Glu Met Leu Ala Tyr Pro Asn Val Leu Phe Glu Glu Glu Glu
 290 295 300
 40 Arg Asp Ser Ser Asp Leu Ile Asn Asn Cys Asn Leu His Leu Ile Lys
 305 310 315 320
 Ile Ile Ser Thr Leu Lys Ile Asn Pro Asn Glu Phe Pro Ser Asp Leu
 325 330 335
 45 Glu Ser Asn Leu Val Lys His Phe Ile Lys Tyr Ala Asn Asn Asp Arg
 340 345 350
 50 Pro Pro Phe Thr Arg Tyr Asn Arg Leu Asn Asn Leu Lys Leu His Leu
 355 360 365
 Asp Gly Glu Phe Leu Ile His Lys Met Leu Thr Phe Asp Ala Ser Leu
 370 375 380
 55 Arg Pro Ser Ala Glu Glu Leu Leu Ser Tyr Gln Ile Phe Ser Lys Gln
 385 390 395 400
 60 *

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 9:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 1248 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

ES 2 281 098 T3

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 1248

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 9:

15	ATG TTG TAT ACG CTG TTT TTT GTT TTT TAT TTT AAG GTA GTT TTA TCT	48
	Met Leu Tyr Thr Leu Phe Phe Val Phe Tyr Phe Lys Val Val Leu Ser	
	1 5 10 15	
20	CGC ATA GCT CCG CTA GAG TTG TGT TAT GCG GAT CCT AAA GAA AAT ACA	96
	Arg Ile Ala Pro Leu Glu Leu Cys Tyr Ala Asp Pro Lys Glu Asn Thr	
	20 25 30	
25	ACT GAA CCT ACA CAA CTT CCT ACA GGG GAA CAA TCT AAG ACT CTT ATT	144
	Thr Glu Pro Thr Gln Leu Pro Thr Gly Glu Gln Ser Lys Thr Leu Ile	
	35 40 45	
30	CCC GTG GTA ACA AAC GGA TAT GTT GAA TAC TCT AAA GGA TGT GAA CTA	192
	Pro Val Val Thr Asn Gly Tyr Val Glu Tyr Ser Lys Gly Cys Glu Leu	
	50 55 60	
35	CGA TTA CTA GAT ACA TAT GTA AAT GTA TCT TCA CGA CCA GAA AAA AAG	240
	Arg Leu Leu Asp Thr Tyr Val Asn Val Ser Ser Arg Pro Glu Lys Lys	
	65 70 75 80	
40	GTT AAT GCT ACA ATT GGA TGG TCA TTT GAT CTT GGT TGT CAA ATT CCT	288
	Val Asn Ala Thr Ile Gly Trp Ser Phe Asp Leu Gly Cys Gln Ile Pro	
	85 90 95	
45	TTA ATT TAT AGA GAA TAT TAT AAT TGT ACT GGT AAT ATA ATA CCA TCA	336
	Leu Ile Tyr Arg Glu Tyr Tyr Asn Cys Thr Gly Asn Ile Ile Pro Ser	
	100 105 110	
50	CCA GAA ACT TGT GAT GGT TAT TCT TTA ACT TTG GTA AAA TCT GAA AGT	384
	Pro Glu Thr Cys Asp Gly Tyr Ser Leu Thr Leu Val Lys Ser Glu Ser	
	115 120 125	
55	ATA TCA TCT TAT GCA CTT GTT AAT GTT AGT TTG CTT ATT CAA CCA GGA	432
	Ile Ser Ser Tyr Ala Leu Val Asn Val Ser Leu Leu Ile Gln Pro Gly	
	130 135 140	
60	ATT TTT GAT TCT GGT AGA TAT TTA TAC TCA CTT GTT TTT GGA AAC GAT	480
	Ile Phe Asp Ser Gly Arg Tyr Leu Tyr Ser Leu Val Phe Gly Asn Asp	
	145 150 155 160	
65	AGT TAT AAC GGA AGA ATT GAA GTT CGA GTG GAT AAT GAG ACA GAC TAT	528
	Ser Tyr Asn Gly Arg Ile Glu Val Arg Val Asp Asn Glu Thr Asp Tyr	
	165 170 175	

ES 2 281 098 T3

	CCA TGT TTT ATG ATG CAT GGA TTG ACT GTA AAA AAG GGT GAT AAA CTT	576
	Pro Cys Phe Met Met His Gly Leu Thr Val Lys Lys Gly Asp Lys Leu	
	180 185 190	
5	CAT ATT CCT TAT AAA CCA TCC ACA AAT CCT AAT CAT AAA CGA TAT AGA	624
	His Ile Pro Tyr Lys Pro Ser Thr Asn Pro Asn His Lys Arg Tyr Arg	
	195 200 205	
10	GGT TGT TTT CCA ATA TCA AAT ACT GAG CTA TGG AAT AAT ATT AGT GAT	672
	Gly Cys Phe Pro Ile Ser Asn Thr Glu Leu Trp Asn Asn Ile Ser Asp	
	210 215 220	
15	GAA AGT GTT GGT AGA TAT TCA TAT GAT GAA GAA TAT GAA GAA TAT GAA	720
	Glu Ser Val Gly Arg Tyr Ser Tyr Asp Glu Glu Tyr Glu Glu Tyr Glu	
	225 230 235 240	
20	GAA GAA AAC GAA GAT TTT GAA GAT CTA CAA TCA AAA GAT TGC CGC AAA	768
	Glu Glu Asn Glu Asp Phe Glu Asp Leu Gln Ser Lys Asp Cys Arg Lys	
	245 250 255	
25	TCC AAT CTT TTT GAT ATG AAG AAG ACT TTT AAT TTG GCT GCA GGT TCT	816
	Ser Asn Leu Phe Asp Met Lys Lys Thr Phe Asn Leu Ala Ala Gly Ser	
	260 265 270	
30	CAA AGT TTA TTG ATT GCT AGT TTG GGT AAA TCA ATT TCA GAA CAA CCG	864
	Gln Ser Leu Leu Ile Ala Ser Leu Gly Lys Ser Ile Ser Glu Gln Pro	
	275 280 285	
35	TGG TCA TTT AAA ATT AAT GAA AGT TAT GAA CTT TTT AAT AAT TTG TCT	912
	Trp Ser Phe Lys Ile Asn Glu Ser Tyr Glu Leu Phe Asn Asn Leu Ser	
	290 295 300	
40	ATC ACC CTT CAA TCG GAA GAA GAT TCT AAT ATA CTG AAT CCT GAA ATT	960
	Ile Thr Leu Gln Ser Glu Glu Asp Ser Asn Ile Leu Asn Pro Glu Ile	
	305 310 315 320	
45	GTA ACG TTT ACC ACA CCA CCA CCT ACT GAA AAT ACA CAT ATG TTT ATG	1008
	Val Thr Phe Thr Thr Pro Pro Pro Thr Glu Asn Thr His Met Phe Met	
	325 330 335	
50	TCA AAT AAT GAA ACT ATG TAT GAA GAA GAA AGT GTT TTA AGC ATT ATT	1056
	Ser Asn Asn Glu Thr Met Tyr Glu Glu Glu Ser Val Leu Ser Ile Ile	
	340 345 350	
55	CAA TTG TTT AAC AAT GGT TAT AAT AAT TGT AAT ACC CAT ATA AAG GTA	1104
	Gln Leu Phe Asn Asn Gly Tyr Asn Asn Cys Asn Thr His Ile Lys Val	
	355 360 365	
60	ATT GGA TTT GGA ACA ATT ATC TTT ATT ATT TTA TTT TTT GTT GCT GTG	1152
	Ile Gly Phe Gly Thr Ile Ile Phe Ile Ile Leu Phe Phe Val Ala Val	
	370 375 380	
65	TTT TTT TGT GGA TAT ACT TGT GTA TTA AAC TCT CGT ATT AAA ATG ATT	1200
	Phe Phe Cys Gly Tyr Thr Cys Val Leu Asn Ser Arg Ile Lys Met Ile	
	385 390 395 400	
70	AAC CAT GCT TAT ATA CAA CCC CAG AAA TTA AAT TTT TAT GAT ATT TAA	1248
	Asn His Ala Tyr Ile Gln Pro Gln Lys Leu Asn Phe Tyr Asp Ile *	
	405 410 415	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 416 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

ES 2 281 098 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 10:

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

ES 2 281 098 T3

	Gln	Ser	Leu	Leu	Ile	Ala	Ser	Leu	Gly	Lys	Ser	Ile	Ser	Glu	Gln	Pro
			275					280					285			
5	Trp	Ser	Phe	Lys	Ile	Asn	Glu	Ser	Tyr	Glu	Leu	Phe	Asn	Asn	Leu	Ser
		290					295					300				
	Ile	Thr	Leu	Gln	Ser	Glu	Glu	Asp	Ser	Asn	Ile	Leu	Asn	Pro	Glu	Ile
	305					310					315					320
10	Val	Thr	Phe	Thr	Thr	Pro	Pro	Pro	Thr	Glu	Asn	Thr	His	Met	Phe	Met
					325					330					335	
	Ser	Asn	Asn	Glu	Thr	Met	Tyr	Glu	Glu	Glu	Ser	Val	Leu	Ser	Ile	Ile
15				340					345				350			
	Gln	Leu	Phe	Asn	Asn	Gly	Tyr	Asn	Asn	Cys	Asn	Thr	His	Ile	Lys	Val
			355					360					365			
20	Ile	Gly	Phe	Gly	Thr	Ile	Ile	Phe	Ile	Ile	Leu	Phe	Phe	Val	Ala	Val
		370					375					380				
	Phe	Phe	Cys	Gly	Tyr	Thr	Cys	Val	Leu	Asn	Ser	Arg	Ile	Lys	Met	Ile
25	385					390					395					400
	Asn	His	Ala	Tyr	Ile	Gln	Pro	Gln	Lys	Leu	Asn	Phe	Tyr	Asp	Ile	*
					405					410					415	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 357 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 357

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 11:

ES 2 281 098 T3

	ATG ATT AAA CTT CTA TTT ATC TTA TTT TAT TTT AAC CCA ATA ACT GGA	48
	Met Ile Lys Leu Leu Phe Ile Leu Phe Tyr Phe Asn Pro Ile Thr Gly	
	1 5 10 15	
5	TAT AAA TGG GTA GAC CCT CCT CGT AGG TAT AAT TAC ACC GTT TTA AGA	96
	Tyr Lys Trp Val Asp Pro Pro Arg Arg Tyr Asn Tyr Thr Val Leu Arg	
	20 25 30	
10	ATG ATT CCA GAT ATT CCA AAT CCA ATG GAT CCT TCT AAA AAC GCT GAA	144
	Met Ile Pro Asp Ile Pro Asn Pro Met Asp Pro Ser Lys Asn Ala Glu	
	35 40 45	
15	GTT CGG TAT GTA ACT TCT ACT GAC CCA TGT GAT ATG GTT GCT TTG ATT	192
	Val Arg Tyr Val Thr Ser Thr Asp Pro Cys Asp Met Val Ala Leu Ile	
	50 55 60	
20	TCT AAT CCA AAT ATA GAA TCT ACA ATT AAA ACG ATT CAA TTT GTG CAA	240
	Ser Asn Pro Asn Ile Glu Ser Thr Ile Lys Thr Ile Gln Phe Val Gln	
	65 70 75 80	
25	AAG AAA AAA TTT TAC AAT GCA TCT CTT AGT TGG TTT AAA GTT GGA GAT	288
	Lys Lys Lys Phe Tyr Asn Ala Ser Leu Ser Trp Phe Lys Val Gly Asp	
	85 90 95	
30	GAT TGT ACA TAT CCA ATA TAT TTA ATT CAA TAT TTT GAT TGT GAT CCT	336
	Asp Cys Thr Tyr Pro Ile Tyr Leu Ile Gln Tyr Phe Asp Cys Asp Pro	
	100 105 110	
35	CAA AGA GAA TTT GGC ATA TGT	357
	Gln Arg Glu Phe Gly Ile Cys	
	115	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 12:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 119 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 12:

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

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 13:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 743 pares de bases

(B) TIPO: aminoácido

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 13:

CGAAGCGGGA GGAGGATGCT GGTATGATA TACCATCTCC AAATTTAGTT CAAATAAAAC 60
CGGGATATAG TTACCTTTTT TGTCTTCCTA TTTTCAATT AGAAATGAAA AACCCACCAA 120
TCGCTTGTAT TTTTGGTAGA TCATCCTTAA ATTCAAGCGG AATAATTGTT CTTCCAACCTA 180
TATGGAACC AAAACAATT TGTCAATTTT TTATTAAAA TATATCCTCT AAAACTGTAA 240
CTATAGAAA AGGTCAGAGA ATAGCTCAGT TAGTCTTTTT AAAAAACAAT CAACCACTAT 300
GGTTACAACC ACAAATTAAT TGTCATTCTT TATTTCCAAA GTCAAACTAT TTAAGCTTAT 360
CAAATCGAGA ATGTGATATG TGGAAGTTTA CAGAAGATCT GAATTTTGAA GCACCGAAAA 420
GTTTACGAGG AATAAATGGA TTTGGATCCA CGGGATTGTA AAATTCGTTA ATAAAGTTAT 480
ATTTAAAGTG CCAAACTTTC ACGTGTCAAT TTTTGGGAC CGTTCTTTTT TTGTTTAGTC 540
GATAAATAT TTTAGTTTC CATAGAACTT ATTAGAGGTT CTGTATCTAG TATATCTGTA 600
GAATTATTTT CATCATATTT AACGGTTTGA AGAGATAAGG GTTTGTTGT ATTAGAATCT 660
ATACCAAGGG TTTTCTCTAA AACCGCTACA TCTGCCATAA CAATATTATT TTCTGAAGTC 720
ATTTTATGG CTTGGGCACC ACC 743

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 14:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 743 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 14:

GGTGGTGCCC AAGCCATAAA AATGACTTCA GAAATAATA TTGTTATGGC AGATGTAGCG 60
GTTTTAGAAA AAACCCTTGG TATAGATTCT AATACAACAA AACCCCTATC TCTTCAAACC 120
GTTAAATATG ATGAAAATAA TTCTACAGAT ATACTAGATA CAGAACCTCT AATAAGTTCT 180
ATGGAAGCTG AAAATATTTT ATCGACTAAA CAAAAAGAA ACGGTCCCAA AAAAATGACA 240
CGTGAAAGTT TGGCACTTA AATATAACTT TATTAACGAA TTTTACAATC CCGTGGATCC 300
AAATCCATTT ATTCTCGTA AACTTTTCGG TGCTTCAAAA TTCAGATCTT CTGTAACTT 360
CCACATATCA CATTCTCGAT TTGATAAGCT TAAATAGTTT GACTTTGGAA ATAAAGAATG 420
ACAATTAATT TGTGGTTGTA ACCATAGTGG TTGATTGTTT TTTAAAAGAA CTAAGTGGC 480
TATTCTCTGA CCTTTTCTA TAGTTACAGT TTTAGAGGAT ATATTTTAA TAAAAATTG 540

ACAAATTGTT TTTGGTTTCC ATATAGTTGG AAGAACAATT ATTCCGCTTG AATTTAAGGA 600
 TGATCTACCA AAAATACAAG CGATTGGTGG GTTTTTCATT TCTAATTGAA AAATAGGAAG 660
 ACAAAAAAGG TAACTATATC CCGGTTTTAT TTGAATAAA TTTGGAGATG GTATATCATA 720
 ACCAGCATCC TCCTCCCGCT TCG 743

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 15:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 459 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 459

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 15:

AAG CCG GAG GAG GAT GCT GGT TAT GAT ATA CCA TCT CCA AAT TTA GTT 48
 Lys Arg Glu Glu Asp Ala Gly Tyr Asp Ile Pro Ser Pro Asn Leu Val
 1 5 10 15

CAA ATA AAA CCG GGA TAT AGT TAC CTT TTT TGT CTT CCT ATT TTT CAA 96
 Gln Ile Lys Pro Gly Tyr Ser Tyr Leu Phe Cys Leu Pro Ile Phe Gln
 20 25 30

TTA GAA ATG AAA AAC CCA CCA ATC GCT TGT ATT TTT GGT AGA TCA TCC 144
 Leu Glu Met Lys Asn Pro Pro Ile Ala Cys Ile Phe Gly Arg Ser Ser
 35 40 45

TTA AAT TCA AGC GGA ATA ATT GTT CTT CCA ACT ATA TGG AAA CCA AAA 192
 Leu Asn Ser Ser Gly Ile Ile Val Leu Pro Thr Ile Trp Lys Pro Lys
 50 55 60

ACA ATT TGT CAA TTT TTT ATT AAA AAT ATA TCC TCT AAA ACT GTA ACT 240
 Thr Ile Cys Gln Phe Phe Ile Lys Asn Ile Ser Ser Lys Thr Val Thr
 65 70 75 80

ATA GAA AAA GGT CAG AGA ATA GCT CAG TTA GTT CTT TTA AAA AAC AAT 288
 Ile Glu Lys Gly Gln Arg Ile Ala Gln Leu Val Leu Leu Lys Asn Asn
 85 90 95

CAA CCA CTA TGG TTA CAA CCA CAA ATT AAT TGT CAT TCT TTA TTT CCA 336
 Gln Pro Leu Trp Leu Gln Pro Gln Ile Asn Cys His Ser Leu Phe Pro
 100 105 110

AAG TCA AAC TAT TTA AGC TTA TCA AAT CGA GAA TGT GAT ATG TGG AAG 384
 Lys Ser Asn Tyr Leu Ser Leu Ser Asn Arg Glu Cys Asp Met Trp Lys
 115 120 125

TTT ACA GAA GAT CTG AAT TTT GAA GCA CCG AAA AGT TTA CGA GGA ATA 432
 Phe Thr Glu Asp Leu Asn Phe Glu Ala Pro Lys Ser Leu Arg Gly Ile
 130 135 140

AAT GGA TTT GGA TCC ACG GGA TTG TAA 459
 Asn Gly Phe Gly Ser Thr Gly Leu *
 145 150

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 16:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 153 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 16:

```

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

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 17:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 579 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 54 ... 503

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 17:

	AATTATTACT CTAAATCTCA CTTTCATTATA CTTATATAAT AATATAAAAC CTT ATG	56
	Met 1	
5	TTT GTC ATT ATT AAC TTA ACA CTA GAT GGT ACT ATA AAG CTA ACT TAC	104
	Phe Val Ile Ile Asn Leu Thr Leu Asp Gly Thr Ile Lys Leu Thr Tyr	
	5 10 15	
10	AAT ATA AAT AGT AAG ATT AGT TTA TAT AAA TTA CAT TTA ATG GCT TTA	152
	Asn Ile Asn Ser Lys Ile Ser Leu Tyr Lys Leu His Leu Met Ala Leu	
	20 25 30	
15	CCA GAT AAC GTT TTT AGT ATT ATT AAT GAA AAT TAT ATC GAT GGA ATT	200
	Pro Asp Asn Val Phe Ser Ile Ile Asn Glu Asn Tyr Ile Asp Gly Ile	
	35 40 45	
	TTA ACT ATG AAA ATG GGT GAA GAA ATA GAA AGC TCA TCA CCA TTA AAT	248
	Leu Thr Met Lys Met Gly Glu Glu Ile Glu Ser Ser Ser Pro Leu Asn	
	50 55 60 65	
20	GAA ACA AAT GTT AAT ATA GAT CAA CAT ACA ATA GAT ATT TTT GAT TAC	296
	Glu Thr Asn Val Asn Ile Asp Gln His Thr Ile Asp Ile Phe Asp Tyr	
	70 75 80	
25	GAT TCA GAT AAT GGA TGT TAT TAT AGT GAA AGA GAT AAT GAA ACC GCA	344
	Asp Ser Asp Asn Gly Cys Tyr Tyr Ser Glu Arg Asp Asn Glu Thr Ala	
	85 90 95	
30	ACT CTT TTT TTA AAA CGT GTT GGT TAT AGA GAA ACC TCA AAA AAG CGT	392
	Thr Leu Phe Leu Lys Arg Val Gly Tyr Arg Glu Thr Ser Lys Lys Arg	
	100 105 110	
	AAA CGG ATT TGT GGA TTT ATT GTT TTA GCA ATT TTT ATG GTT ATT ATA	440
	Lys Arg Ile Cys Gly Phe Ile Val Leu Ala Ile Phe Met Val Ile Ile	
	115 120 125	
35	TTA TGT TTT TTA TCA ATA ATT TTG GGA GTT TTT ATA GCG CCT CAT ATT	488
	Leu Cys Phe Leu Ser Ile Ile Leu Gly Val Phe Ile Ala Pro His Ile	
	130 135 140 145	
40	TAT AAA GGC CTA TAG TAAGAACATC AACCTCTAAT AGGTAAATTT TTA AAAACCAA	543
	Tyr Lys Gly Leu * 150	
	CGGAGGGGGA GGAGGAGGAC TTTTATTTT ATGAGA	579

45 (2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 50 (A) LONGITUD: 150 aminoácidos
(B) TIPO: aminoácido
(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

55 (xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 18:

60

65

ES 2 281 098 T3

Met Phe Val Ile Ile Asn Leu Thr Leu Asp Gly Thr Ile Lys Leu Thr
1 5 10 15

5 Tyr Asn Ile Asn Ser Lys Ile Ser Leu Tyr Lys Leu His Leu Met Ala
20 25 30

Leu Pro Asp Asn Val Phe Ser Ile Ile Asn Glu Asn Tyr Ile Asp Gly
35 40 45

10 Ile Leu Thr Met Lys Met Gly Glu Glu Ile Glu Ser Ser Ser Pro Leu
50 55 60

15 Asn Glu Thr Asn Val Asn Ile Asp Gln His Thr Ile Asp Ile Phe Asp
65 70 75 80

Tyr Asp Ser Asp Asn Gly Cys Tyr Tyr Ser Glu Arg Asp Asn Glu Thr
85 90 95

20 Ala Thr Leu Phe Leu Lys Arg Val Gly Tyr Arg Glu Thr Ser Lys Lys
100 105 110

Arg Lys Arg Ile Cys Gly Phe Ile Val Leu Ala Ile Phe Met Val Ile
115 120 125

25 Ile Leu Cys Phe Leu Ser Ile Ile Leu Gly Val Phe Ile Ala Pro His
130 135 140

30 Ile Tyr Lys Gly Leu *
145 150

35 (2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 19:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 579 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

45 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 19:

50 TCTCATAAAA TAAAAAGTCC TCCTCCTCCC CCTCCGTTGG TTTTAAAAAT TTACCTATTA 60

GAGGTTGATG TTCTTACTAT AGGCCTTTAT AAATATGAGG CGCTATAAAA ACTCCCAAAA 120

TTATTGATAA AAAACATAAT ATAATAACCA TAAAAATTGC TAAAACAATA AATCCACAAA 180

55 TCCGTTTACG CTTTTTTGAG GTTCTCTAT AACCAACACG TTTTAAAAAA AGAGTTGCGG 240

TTTCATTATC TCTTTCACCTA TAATAACATC CATTATCTGA ATCGTAATCA AAAATATCTA 300

TTGTATGTTG ATCTATATTA ACATTTGTTT CATTTAATGG TGATGAGCTT TCTATTTCTT 360

CACCCATTTT CATAGTTAAA ATTCCATCGA TATAATTTTC ATTAATAATA CTAAAAACGT 420

60 TATCTGGTAA AGCCATTAAA TGTAATTTAT ATAACTAAT CTTACTATTT ATATTGTAAG 480

TTAGCTTTAT AGTACCATCT AGTGTTAAGT TAATAATGAC AAACATAAGG TTTTATATTA 540

TTATATAAGT ATAATGAAGT GAGATTTAGA GTAATAATT 579

65

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 20:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 450 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 20:

```

ATGTTTGTC TTATTAACTT AACACTAGAT GGTACTATAA AGCTAACTTA CAATATAAAT 60
AGTAAGATTA GTTTATATAA ATTACATTTA ATGGCTTTAC CAGATAACGT TTTGTAGTATT 120
ATTAATGAAA ATTATATCGA TGGAATTTTA ACTATGAAAA TGGGTGAAGA AATAGAAAGC 180
TCATCACCAT TAAATGAAAC AAATGTTAAT ATAGATCAAC ATACAATAGA TATTTTGTAT 240
TACGATTCAG ATAATGGATG TTATTATAGT GAAAGAGATA ATGAAACCGC AACTCTTTTT 300
TTAAAACGTG TTGGTTATAG AGAAACCTCA AAAAAGCGTA AACGGATTTG TGGATTTATT 360
GTTTGTAGCA TTTTTATGGT TATTATATTA TGTTTTTTAT CAATAATTTT GGGAGTTTTT 420
ATAGCGCCTC ATATTTATAA AGGCCTATAG 450

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 21:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 294 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 3 ... 293

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: R = A o G

(B) LOCALIZACIÓN: 49

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 21:

ES 2 281 098 T3

TC CAA AGT GTT TTT GTT TCA TTG TCT TAT TCT TGG AGC CAC CGA CGA 47
 Gln Ser Val Phe Val Ser Leu Ser Tyr Ser Trp Ser His Arg Arg
 1 5 10 15

5 CRG TTT GAG TGT ATA TTT CAT CCA ATT TTA TTT AAT CAT GGT ATT GTG 95
 Xaa Phe Glu Cys Ile Phe His Pro Ile Leu Phe Asn His Gly Ile Val
 20 25 30

10 AAT TTG GAA AAT AAC CCT TTG ACA TTT AAG GAA CTA CAA AAA ATA AAT 143
 Asn Leu Glu Asn Asn Pro Leu Thr Phe Lys Glu Leu Gln Lys Ile Asn
 35 40 45

15 TAT AGA CGT CAT ATT CTT GGT TTA CCA TTG ATT AGA GCT GGA TTG GTA 191
 Tyr Arg Arg His Ile Leu Gly Leu Pro Leu Ile Arg Ala Gly Leu Val
 50 55 60

20 GAA GAA GAT AAT CAA CCT TTA ATG ATA CCT CCA GAG TTT TCC AGT AAA 239
 Glu Glu Asp Asn Gln Pro Leu Met Ile Pro Pro Glu Phe Ser Ser Lys
 65 70 75

25 CTA CCT CGA ACA ATA GGA TTT TTA ACT CAA CAA ATT AGA GCC AAA ATG 287
 Leu Pro Arg Thr Ile Gly Phe Leu Thr Gln Gln Ile Arg Ala Lys Met
 80 85 90 95

GAA GCT T 294
 Glu Ala

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 22:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 97 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(A) NOMBRE/CLAVE: X_{aa} = Arg o Gln LOCALIZACIÓN: 16

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 22:

Gln Ser Val Phe Val Ser Leu Ser Tyr Ser Trp Ser His Arg Arg Xaa
 1 5 10 15

Phe Glu Cys Ile Phe His Pro Ile Leu Phe Asn His Gly Ile Val Asn
 20 25 30

Leu Glu Asn Asn Pro Leu Thr Phe Lys Glu Leu Gln Lys Ile Asn Tyr
 35 40 45

Arg Arg His Ile Leu Gly Leu Pro Leu Ile Arg Ala Gly Leu Val Glu
 50 55 60

Glu Asp Asn Gln Pro Leu Met Ile Pro Pro Glu Phe Ser Ser Lys Leu
 65 70 75 80

Pro Arg Thr Ile Gly Phe Leu Thr Gln Gln Ile Arg Ala Lys Met Glu
 85 90 95

Ala

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 23:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 294 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 23:

```

AAGCTTCCAT TTTGGCTCTA ATTTGTTGAG TTAAAAATCC TATTGTTCTGA GGTAGTTTAC      60
TGCAAAACTC TGGAGGTATC ATTAAAGGTT GATTATCTTC TTCTACCAAT CCAGCTCTAA      120
TCAATGGTAA ACCAAGAATA TGACGTCTAT AATTTATTTT TTGTAGTTCC TTAAATGTCA      180
AAGGGTTATT TTCCAAATTC ACAATACCAT GATTAAATAA AATTGGATGA AATATACACT      240
CAAACYGTCG TCGGTGGCTC CAAGAATAAG ACAATGAAAC AAAAACACTT TGGA      294

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 24:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 291 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 24:

```

CAAAGTGTTT TTGTTTCATT GTCTTATTCT TGGAGCCACC GACGACRGTT TGAGTGTATA      60
TTTCATCCAA TTTTATTTAA TCATGGTATT GTGAATTTGG AAAATAACCC TTGACATTT      120
AAGGAACTAC AAAAAATAAA TTATAGACGT CATATTCTTG GTTTACCATT GATTAGAGCT      180
GGATTGGTAG AAGAAGATAA TCAACCTTTA ATGATACCTC CAGAGTTTTT CAGTAAACTA      240
CCTCGAACAA TAGGATTTTT AACTCAACAA ATTAGAGCCA AAATGGAAGC T      291

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 25:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 146 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 146

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 25:

ES 2 281 098 T3

CTA GAA GAT TAT ATA ACA CAT CGA ATT AAT GCC GAT ATT TCA GAG GTT 48
 Leu Glu Asp Tyr Ile Thr His Arg Ile Asn Ala Asp Ile Ser Glu Val
 1 5 10 15

GGT GTA TTG AGA AAT TAT ATT TCT GCT GAT AGA CAG AGT TTA AAA GTT 96
 Gly Val Leu Arg Asn Tyr Ile Ser Ala Asp Arg Gln Ser Leu Lys Val
 20 25 30

TCT GAT AGA GAG TTT ATT AAT TAT ATT TAC TTG GCA CAT TTT GAA AGC TT
 146
 Ser Asp Arg Glu Phe Ile Asn Tyr Ile Tyr Leu Ala His Phe Glu Ser
 35 40 45

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 26:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 48 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 26:

Leu Glu Asp Tyr Ile Thr His Arg Ile Asn Ala Asp Ile Ser Glu Val
 1 5 10 15
 Gly Val Leu Arg Asn Tyr Ile Ser Ala Asp Arg Gln Ser Leu Lys Val
 20 25 30
 Ser Asp Arg Glu Phe Ile Asn Tyr Ile Tyr Leu Ala His Phe Glu Ser
 35 40 45

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 27:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 146 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 27:

AAGCTTTCAA AATGTGCCAA GTAAATATAA TTAATAAACT CTCTATCAGA AACTTTTAAA 60
 CTCTGTCTAT CAGCAGAAAT ATAATTTCTC AATACACCAA CCTCTGAAAT ATCGGCATTA 120
 ATTCGATGTG TTATATAATC TTCTAG 146

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 28:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 144 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 281 098 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 28:

```

5  CTAGAAGATT ATATAACACA TCGAATTAAT GCCGATATTT CAGAGGTTGG TGTATTGAGA      60
   AATTATATTT CTGCTGATAG ACAGAGTTTA AAAGTTTCTG ATAGAGAGTT TATTAATTAT      120
   ATTTACTTGG CACATTTTGA AAGC                                           144

```

10 (2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 29:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 15 (A) LONGITUD: 161 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

20 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

- 25 (A) NOMBRE/CLAVE: CDS
- (B) LOCALIZACIÓN: 3 ... 161

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 29:

```

30  TT ATG TCA GTG GAC GTT ATA TTT CTC GAT GAC CAA CAT CTG TCA GTA      47
    Met Ser Val Asp Val Ile Phe Leu Asp Asp Gln His Leu Ser Val
    1          5          10          15

    AAT AAT TAT AGC GGA ACT ATT GAG TTT ATT CAT TTT AAT AAC TCT TGT      95
    Asn Asn Tyr Ser Gly Thr Ile Glu Phe Ile His Phe Asn Asn Ser Cys
    20          25          30

    TAT ACC GTT TAT CAA ACT ATT GAA TAT TTT TCT TGT CCT CGC ATT TTT      143
    Tyr Thr Val Tyr Gln Thr Ile Glu Tyr Phe Ser Cys Pro Arg Ile Phe
    35          40          45

    AAT AAT GCT TTT AGA TCT                                           161
    Asn Asn Ala Phe Arg Ser
    50

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 30:

45 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 53 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- 50 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 30:

```

55  Met Ser Val Asp Val Ile Phe Leu Asp Asp Gln His Leu Ser Val Asn
    1          5          10          15

    Asn Tyr Ser Gly Thr Ile Glu Phe Ile His Phe Asn Asn Ser Cys Tyr
    20          25          30

    Thr Val Tyr Gln Thr Ile Glu Tyr Phe Ser Cys Pro Arg Ile Phe Asn
    35          40          45

    Asn Ala Phe Arg Ser
    50

```

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 31:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 161 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 31:

AGATCTAAAA GCATTATTAA AAATGCGAGG ACAAGAAAAA TATTCAATAG TTGATAAAC	60
GGTATAACAA GAGTTATTAA AATGAATAAA CTCATAGTT CCGCTATAAT TATTACTGA	120
CAGATGTTGG TCATCGAGAA ATATAACGTC CACTGACATA A	161

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 32:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 159 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 32:

ATGTCAGTGG ACGTTATATT TCTCGATGAC CAACATCTGT CAGTAAATAA TTATAGCGGA	60
ACTATTGAGT TTATTCATTT TAATAACTCT TGTATACCG TTTATCAAAC TATTGAATAT	120
TTTTCTTGTC CTCGCATTTT TAATAATGCT TTTAGATCT	159

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 33:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 261 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: CDS
- (B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 261

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 33:

ES 2 281 098 T3

5
 10
 15
 20

GGT	GGT	GCC	CAA	GCC	ATA	AAA	ATG	ACT	TCA	GAA	AAT	AAT	ATT	GTT	ATG	48
Gly	Gly	Ala	Gln	Ala	Ile	Lys	Met	Thr	Ser	Glu	Asn	Asn	Ile	Val	Met	
1				5					10					15		
GCA	GAT	GTA	GCG	GTT	TTA	GAA	AAA	ACC	CTT	GGT	ATA	GAT	TCT	AAT	ACA	96
Ala	Asp	Val	Ala	Val	Leu	Glu	Lys	Thr	Leu	Gly	Ile	Asp	Ser	Asn	Thr	
		20						25					30			
ACA	AAA	CCC	TTA	TCT	CTT	CAA	ACC	GTT	AAA	TAT	GAT	GAA	AAT	AAT	TCT	144
Thr	Lys	Pro	Leu	Ser	Leu	Gln	Thr	Val	Lys	Tyr	Asp	Glu	Asn	Asn	Ser	
		35					40					45				
ACA	GAT	ATA	CTA	GAT	ACA	GAA	CCT	CTA	ATA	AGT	TCT	ATG	GAA	ACT	GAA	192
Thr	Asp	Ile	Leu	Asp	Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Ser	Ser	Met	Glu	Thr	Glu	
	50					55					60					
AAT	ATT	TTA	TCG	ACT	AAA	CAA	AAA	AGA	AAC	GGT	CCC	AAA	AAA	ATG	ACA	240
Asn	Ile	Leu	Ser	Thr	Lys	Gln	Lys	Arg	Asn	Gly	Pro	Lys	Lys	Met	Thr	
65					70					75				80		
CGT	GAA	AGT	TTG	GCA	CTT	TAA										261
Arg	Glu	Ser	Leu	Ala	Leu	*										
				85												

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 34:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 87 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 34:

40
 45
 50

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

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 35:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

ES 2 281 098 T3

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 2 ... 280

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 35:

5	T GCA TTA AAT TTT ATT AAA TTA GAA AAA AAT AAT CCA GTA TAT TAT Ala Leu Asn Phe Ile Lys Leu Glu Lys Asn Asn Pro Val Tyr Tyr 1 5 10 15	46
10	TTT CCG GAA CCT ATG GCA TTC TGG CGT ATC ATC CTA GAA ACA GAT ATT Phe Pro Glu Pro Met Ala Phe Trp Arg Ile Ile Leu Glu Thr Asp Ile 20 25 30	94
15	GTG CAA GGT ATA TAC TCA GTA CAA GAC CGG AAG CTG CGT GGT GAA TTA Val Gln Gly Ile Tyr Ser Val Gln Asp Arg Lys Leu Arg Gly Glu Leu 35 40 45	142
20	AGC CTA AAT GAT GCG TCA TTA ATT ACA GCT CAA CTT CAA ACT AAA TTT Ser Leu Asn Asp Ala Ser Leu Ile Thr Ala Gln Leu Gln Thr Lys Phe 50 55 60	190
25	TCT ACG CCA TAT ATT TTA CTT CAT TCC AAT GTA TCC AAA TTT TTT GGA Ser Thr Pro Tyr Ile Leu Leu His Ser Asn Val Ser Lys Phe Phe Gly 65 70 75	238
25	GAA AAT GTA ACA TTT GGA ATT CCG GAA GTA ATA TTT ATT TTT Glu Asn Val Thr Phe Gly Ile Pro Glu Val Ile Phe Ile Phe 80 85 90	280

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 36:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 93 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 36:

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

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 37:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

ES 2 281 098 T3

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 37:

5	AAAAATAAAT ATTACTTCCG GAATTCCAAA TGTTACATTT TCTCCAAAAA ATTTGGATAC	60
10	ATTGGAATGA AGTAAAATAT ATGGCGTAGA AAATTTAGTT TGAAGTTGAG CTGTAATTAA	120
	TGACGCATCA TTTAGGCTTA ATTCACCACG CAGCTTCCGG TCTTGTTACTG AGTATATACC	180
15	TTGCACAATA TCTGTTTCTA GGATGATACG CCAGAATGCC ATAGGTTCCG GAAAATAATA	240
	TACTGGATTA TTTTTTTCTA ATTTAATAAA ATTTAATGCA	280

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 38:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 279 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 38:

30	GCATTAAATT TTATTAAATT AGAAAAAAT AATCCAGTAT ATTATTTTCC GGAACCTATG	60
35	GCATTCTGGC GTATCATCCT AGAAACAGAT ATTGTGCAAG GTATATACTC AGTACAAGAC	120
	CGGAAGCTGC GTGGTGAATT AAGCCTAAAT GATGCGTCAT TAATTACAGC TCAACTTCAA	180
40	ACTAAATTTT CTACGCCATA TATTTTACTT CATTCCAATG TATCCAAATT TTTTGGAGAA	240
	AATGTAACAT TTGGAATTCC GGAAGTAATA TTTATTTTT	279

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 39:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 27 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 27

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 11

(ix) CARACTERÍSTICA:

ES 2 281 098 T3

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 17

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 20

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 39:

GGCGAATTCC NAARMGNGAN GARGAYG

27

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 40:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 24 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 24

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 11

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 16

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 22

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 40:

CGCGGATCCG NTNSWNCCYA ANCC

24

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 41:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 26 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 26

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 18

5

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 24

10

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 41:

GGCGAATTCT AYCAYWSNCA YGTNTA

26

15 (2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 42:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 30 pares de bases

20

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

25

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

30

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 30

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(ix) CARACTERÍSTICA:

35

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 16

(ix) CARACTERÍSTICA:

40

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 19

(ix) CARACTERÍSTICA:

45

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 24

(ix) CARACTERÍSTICA:

50

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 25

(ix) CARACTERÍSTICA:

55

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 28

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 42:

60

CGCGGATCCR TCRTTNSWNG GDANNSWNGT

30

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 43:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

65

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 20

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 12

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 18

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 21

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 43:

GGCGAATTCG GNAARWSNAC NRC

23

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 44:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 20 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 20

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 15

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 44:

GGCGGATCCG GTTGNCKRTC

20

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 45:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 30 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 281 098 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 30

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = marcador

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 45:

CGCGGATCCA AGGTAATAAG TCAAAATGAG

30

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 46:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 29 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 29

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 46:

CGCGGATCCG AAAAAACAA AAATAATG

29

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 47:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 28 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 26

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 11

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina

(B) LOCALIZACIÓN: 20

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 47:

CCGAATCYT NATGATHYTN ATHGARGG

28

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 48:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 29 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: características diversas
- (B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 29
- (D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: N = Inosina
- (B) LOCALIZACIÓN: 21

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 48:

CCGGATCCYT CRAARAARTT NGTRTGYYT

29

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 49:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 35 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: características diversas
- (B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 35
- (D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 49:

TCCCCCGGGG GCGCGCCTTG ACATTGATTA TTGAC

35

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 50:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 35 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: características diversas
- (B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 35
- (D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

ES 2 281 098 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 50:

GCCCTTAAGG GGCGCGCCAA TGCGATGCAA TTTCC

35

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 51:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 10592 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: SEC ID No: 51:

CTGCAGTGTA	TTTAAAAAAT	AAAAATCTAT	GAATGAAATC	TATGAATGAA	ATCTATGAAT	60
GAAATCTATG	AATGAAATCT	ATGAATGAAA	TCTATGAATG	AAATCTATGA	ATGAAATCTA	120
TGAATGAAAT	CTATGAATGA	AATCTATGAA	TGAAATCTAT	GAATGAAATC	TATGAATGAA	180
ATCTATGAAT	GAAATCTATG	AATGAAATCT	ATGAATGAAA	TCTATGAATG	AAATCTATGA	240
ATGAAATCTA	TGAATGAAAT	CTATGAATGA	AATCTATGAA	TGAAATCTAT	GAGACAAAGT	300
AATTTTAA	AATATTTTAA	ATTTTATTAA	GAGTATAGGT	TACAAGGTTT	AATGCGTTGG	360
GTAACATTT	TAGTTTCAA	GTTTGTAGTTT	TCTGGTATCT	ACCAACACAA	ATGCATCTTC	420
GGATACATTA	TTTAGAGAGT	AATCACTTTT	TAGAATATAT	CTTATTGGTG	GTACATTTAT	480
AAATTTTGGA	CCATCCCAAT	AACACTTCGA	TTCCACAAGC	GAAGAAGGTA	CTTCCATAAG	540
CTGAGAAGCG	TTTACTTGAT	TGTAGGGAGA	ACTTGGCGTT	TCAAAATCCT	TTAGAACGTA	600
TAGTCTGCAA	TACATAGGTT	CAATATCATC	TTCATACCTC	TCATCAGGAT	ATGAAAATGG	660
AAGTTTCACA	AAGGTTCCAT	CACGAAGCTT	TTTGAAGAAT	CGTACATCCG	TAGGTGGTGT	720
AGGAACAATA	GTGAAGGCGT	GCGGTTCCACC	CTGGTTTTTC	ACACGTGCAA	GCGCTGGTGT	780
GGTTTTAGGG	CGAACTGGAA	AATAACCAGG	CGGAACCTGT	GCGTAGAATC	CTTCATTAAAG	840
TTCTCCACGA	CAGCGTCTGA	AGTATGATGG	CATATTAGCT	TGATCGGAGT	TGTTATCAAA	900
TAGAGCAAAT	GAAGCACTCA	TTTTAAAACT	TTTAGTTTAA	GCTTTAAAAA	CAAGTGAAGA	960
TTTAAAAATG	TAGGATAAAA	TGCCAGTTTA	TATACAGTAA	GAATATGGGA	GTGGTTCACA	1020
TAAAAAACCA	GAATTCAGG	TTTACATCTA	CTGTTTATTC	ACAACAAATA	TAAACAACT	1080
TAGTTTCCAC	ATAAACATGA	ACTAAATAGA	GATGAACGTT	GAGCGTTGGT	AGGTTGTGTA	1140
GAAGACATAC	CATCGTTTTC	ATTTTTGGTT	ATTGTTTTGG	CGCGCCTTGA	AAATAATCGT	1200

ES 2 281 098 T3

	TTAAAAATAT	TTGGTTTGGG	TAGCCTTTTC	ATAGGTTTCA	CCCCATGCAA	GTCATCCTCT	1260
	TCTGGTTTCA	GAATTTCTTC	ATAACCATT	TGGGATATTA	TTGCACACAT	AAATGATTCTG	1320
5	ATTACCGGGG	GGGCAGAACG	TGTCTCATTT	ATATAAAGAG	AATCACATAC	ATCGCTTATA	1380
	GAACATGTAG	AACTGTCAGA	ATCCTCTTTA	AACTATTTT	TAATTTTACA	ATTAGTTTCT	1440
10	TCTAGTTTCA	TATCCACCAT	CGCATTAGCG	TATTTCCAAA	TATCATTCTC	TGAGGAATAA	1500
	TGAGATGCAG	AGCATGAAGA	AGAGGATGAG	GAGGAGGAGG	ATGAAGATGA	GGATATAGAG	1560
	GGACATCTTG	GAGAGCTTTC	AAAGTTGAAT	GGAGTATTAA	ATGTTGTACC	ATAAAAAATG	1620
15	TCACTTAACA	TAGGGGGTAC	TTTAAAGGAG	GACAGAAAGG	TGTCTAATAC	AGGTACCCAT	1680
	ATAAACGAGG	GGCAATAAAC	ACTCCCAGAA	TCATCGATAT	GTTTTACATT	ATTTTTGGAA	1740
	ATCTCAAGAC	ACTCAGGTTT	CCAGGATGGT	TCCGGCCATT	CACATGATAC	ATATGCATAA	1800
20	ATTAGTCGCT	TTGGTCCTGG	GATATTAGAA	ATGACTGGCT	CACATAAATC	CGCTGCACCG	1860
	AAAACCCATA	GATTAAGAGG	ATAGTTTCCA	AATATACCAG	AGTTTAGATA	GTTATACCCC	1920
	GAAACAGCCG	ATTTCCATT	GATGCTAGCC	CCAGGTTTAT	CCTCATAAAA	TAAAAAGTCC	1980
25	TCCTCTCCC	CCTCCGTGG	TTTTAAAAAT	TTACTATTAG	AGGTTGATGT	TCTTACTATA	2040
	GGCCTTGAAA	CTCTAGGTAG	ATGTTTTATA	GAGTCCATAA	AATAACATAA	GTTTGCAGAT	2100
30	CGTAATATTA	TAGGCATAGC	CAATCGTGTG	AGAGAAAGGA	TATAGCATTG	TCTAGCCATA	2160
	AAACACCAAA	GATCAGGATG	AACATCTTGG	GAGTTTCCTG	GTAACGCCCC	ATTTTTGTCA	2220
	ATAAACGTAA	CAATATTAAC	TTCAACCACA	CCCATAATTA	AATTTTATGT	ATGAATCCAA	2280
35	TAAAGGTTAA	TACACACCTA	ATTTATGTTA	TAATTTTAGA	AGAAGCTGCA	GTTGATGAGT	2340
	TGATATTAAC	ATAACAATTT	CACAATTACC	TGATATGGCA	AAGTGTACCA	CCGAAAAGTT	2400
	TTGTTGTATC	AGCGTGAATA	GAGAATCTTC	TGTCGATCCA	GAAGACTTCT	ATAAACCGGT	2460
40	TCCTCTAACT	TCAGATTTGA	TTGAAGAGGA	TAACCTACAT	CAAGACAAA	TAATGGATGA	2520
	GGATTTATAC	TCGGATTTTA	GTGATGATGA	CTTTATGGAT	TATACAAAA	ATCCAACTGA	2580
45	AAGTGAAAAT	GAAAGAGAAA	GTGACGAAGA	AGTTGAAGAA	AGTTATGAAA	GTGATGAAGA	2640
	TAAAAAAGT	TTATCTCCTA	CTAAAAGCGA	AGGAATTGAA	GCGGCTGAAG	CGCTAAAGTT	2700
	TTCTGTTGTT	AAATCGTTAA	CGCCTGGGTC	AGAAGGAAGA	GTTTTTATTG	CTCTTAAAAA	2760
50	AGATAAAGAT	ACAAGCTATA	AGGTAATTTT	AAAAATTGGA	CAAAGGGGAA	ACACGCTTGT	2820
	GGAATCGTTA	ATTTTGAGAA	ATATTAGTCA	CCAATCTATA	ATTAAACTTC	AAGACACTCT	2880
	TTTTTATAAA	GAGTTAACAT	GTTTGGTGTT	ACCGTATTAT	AAATATGATC	TATATAATTT	2940
55	TTTAATGGAT	CATGGGAAAT	CTCTGTCTTT	TGAATCTGTA	ATTAAAATTG	AAAAACAAAT	3000
	ATTAAC TGGA	CTTCAATATA	TTCATGGAAA	AAAAATTATT	CATCGAGATA	TAAAAACTGA	3060

ES 2 281 098 T3

	AAATATTTTC TTGGATAATG ACTCTAATGT TTGTATAGGT GATTTTGGGG CTTCTCAATT	3120
	TCCTGTTTCC TCACCAGATT ATTTGGGAAT TGCGGGGACT ATTGAACTA ATGCTCCTGA	3180
5	AGTTCTATCA AAGGATGCGT ACAACTGTAA AGCTGATATT TGGAGTGCTG GTATAATTTT	3240
	ATTTGAAATG CTTGCATATC CTAATGTTTT GTTTGAGGAG GAAGAAAGAG ATAGTAGCGA	3300
10	TTTAATAAAC AATTGTAATC TTCATCTTAT AAAAATTATA TCAACTCTGA AGATTAAACCC	3360
	AAATGAATTT CCATCTGATT TGGAACTCTAA TCTAGTAAAA CATTTTATAA AATATGCTAA	3420
	TAATGATAGA CCTCCATTTA CACGATATAA TCGTCTAAAT AACCTTAAAT TACATCTCGA	3480
15	TGGTGAATTT TTAATTCATA AAATGCTAAC ATTTGATGCA TCTCTACGAC CAAGTGCGGA	3540
	AGAACTATTA TCCTATCAGA TTTTITAGTAA ACAATAAATT TCATAAAAAT GGGCGTGGAA	3600
	TTTTTTATTG TTTTATATAA AACGGGTGTT TGAAGCTCT TTTTATTATA TTTTATTTTT	3660
20	ACATCCTAGC TACAATATTA TAGTTATCAT GTTGTATACG CTGTTTTTTG TTTTTATTT	3720
	TAAGGTAGTT TTATCTCGCA TAGCTCCGCT AGAGTTGTGT TATGCCGATC CTAAAGAAAA	3780
	TACAACCTGAA CCTACACAAC TTCCTACAGG GGAACAATCT AAGACTCTTA TTCCCGTGGT	3840
25	AACAAACCGA TATGTTGAAT ACTCTAAAGG ATGTGAACTA CGATTACTAG ATACATATGT	3900
	AAATGTATCT TCACGACCAG AAAAAAAGGT TAATGCTACA ATTGGATGGT CATTTGATCT	3960
30	TGGTTGTCAA ATTCCTTTAA TTTATAGAGA ATATTATAAT TGTACTGGTA ATATAATACC	4020
	ATCACCAGAA ACTTGTGATG GTTATTCTTT AACTTTGGTA AAATCTGAAA GTATATCATC	4080
	TTATGCACCT GTTAATGTTA GTTTGCTTAT TCAACCAGGA ATTTTIGATT CTGGTAGATA	4140
35	TTTATACTCA CTGTTTTTTG GAAACGATAG TTATAACGGA AGAATTGAAG TTCGAGTGGG	4200
	TAATGAGACA GACTATCCAT GTTTTATGAT GCATGGATTG ACTGTAAAAA AGGGTGATAA	4260
	ACTTCATATT CCTTATAAAC CATCCACAAA TCCTAATCAT AAACGATATA GAGGTTGTTT	4320
40	TCCAATATCA AATACTGAGC TATGGAATAA TATTAGTGAT GAAAGTGTG GTAGATATTC	4380
	ATATGATGAA GAATATGAAG AATATGAAGA AGAAAACGAA GATTTTGAAG ATCTACAATC	4440
45	AAAAGATTGC CGCAAATCCA ATCTTTTTGA TATGAAGAAG ACTTTTAATT TGGCTGCAGG	4500
	TTCTCAAAGT TTATTGATTG CTAGTTTGGG TAAATCAATT TCAGAACAAC CGTGGTCATT	4560
	TAAAATTAAT GAAAGTTATG AACTTTTTAA TAATTGTCT ATCACCCTTC AATCGGAAGA	4620
50	AGATTCTAAT ATACTGAATC CTGAAATTGT AACGTTTACC ACACCACCAC CTACTGAAAA	4680
	TACACATATG TTTATGTCAA ATAATGAAAC TATGTATGAA GAAGAAAGTG TTTTAAGCAT	4740
	TATTCAATTG TTTAACAATG GTTATAATAA TTGTAATACC CATATAAAGG TAATTGGATT	4800
55	TGGAACAATT ATCTTTATTA TTTTATTTTT TGTGCTGTG TTTTTTTGTG GATATACTTG	4860
	TGTATTAAAC TCTCGTATTA AAATGATTAA CCATGCTTAT ATACAACCCC AGAAATTAAA	4920

60

65

ES 2 281 098 T3

	TTTTTATGAT	ATTTAATAAA	ACTATTATGA	AACCTTCTTAT	AACCTTATTTG	TTTTTATTAA	4980
	ATGGGTTGGG	TTGGTTTTAA	AATTACATAC	GTGTATTAAG	AATTAACATC	ATAAAGGACA	5040
5	CACCCATGAA	AAACATTTAA	ATTCTATTAA	TTTGAACGGA	TTAAACATTT	TCTCATTTTA	5100
	AGAGTTGCTA	CGACTTTTGA	TAGTAAAATG	ATTAAACTTC	TATTTATCTT	ATTTTATTTT	5160
10	AACCCAATAA	CTGGATATAA	ATGGGTAGAC	CCTCCTCGTA	GGTATAATTA	CACCGTTTTA	5220
	AGAATGATTC	CAGATATTCC	AAATCCAATG	GATCCTTCTA	AAAACGCTGA	AGTTCGGTAT	5280
	GTAACCTTCTA	CTGACCCATG	TGATATGGTT	GCTTTGATTT	CTAATCCAAA	TATAGAATCT	5340
15	ACAATTAAAA	CGATTCAATT	TGTGCAAAAG	AAAAAATTTT	ACAATGCATC	TCTTAGTTGG	5400
	TTTAAAGTTG	GAGATGATTG	TACATATCCA	ATATATTTAA	TTCAATATTT	TGATTGTGAT	5460
	CCTCAAAGAG	AATTGGCAT	ATGTTTAAAA	AGATCTCCAG	ATTTTGGGAA	ACCATCGTTA	5520
20	GTTGGTTACA	CATTTTAAAC	TGATGATGAA	TTGGGATTAG	TTTTAGCTGC	CCCCGCTCCA	5580
	TTTAATCAAG	GTCAATATAG	ACGGGTTATT	CAAATTGAAA	ATGAAGTTTT	TTATACTGAT	5640
25	TTTATGGTTC	AATTACCACG	AGAACTTGT	TATTTTCTA	AAGAAGATAA	ATTTGAACCA	5700
	ACTTTTATGG	AATGGTGTA	GGAATCTAGA	TCTGTAGGAG	CATCAAAAGT	TGACGATGAA	5760
	CTTTTTTATC	TAAATAGAGC	TGGTCCCCAA	ACCCTGCTTA	AATATTATGT	TATTAAAGAT	5820
30	TTTTATAGAC	TTAACGGTAG	AGAACCTCCA	ATAAAATTTA	AAGAAGCTCT	TAGATACGAT	5880
	ATACCATATA	AAGTGAATGA	TAAATTTGAT	GATGAATTAC	CATCGAGGCC	ACATATTAGT	5940
	AATACTATTA	ATAAACTAT	TAAAGAAATT	GTAAATCTTG	AAGATTATTT	TAAAAATACA	6000
35	AATGTTATAG	ATACTACTAC	CCCAACACCA	ATAAATAATA	CCCCAAAAAA	TATAACCGTG	6060
	GGAATTGTTA	TAATTATATT	AATAATACTA	TTTATAATTG	GATTTTTTGT	TTATAAAAGA	6120
40	CAAAAAATAT	ATAATAATTA	TAAAAATTA	ACAACAAATG	TTTAGCCTTT	ATAAATTAAT	6180
	TTACAGAATA	AACAACTGGG	CGGTCTTTTG	TTTAATAAAA	ATTCATGTAC	CTACAACTTT	6240
	TATTCACTTG	CAAGAGGGTT	GAGACCAGAT	TACTTATAAC	TATGTTTCTA	CCTATTTTAT	6300
45	TTCTTTTTTT	ATATGGTGTA	AATGGATTTG	TTTACAAAGG	TACGTATATA	AGTATGTTTT	6360
	TAAATACTAG	TTCTGGCTTT	TCTATTTTTT	CCGATGATAA	ATTTATTGTC	AGTGGACGTT	6420
	TATTATTTCT	CGATGACCAA	CATCTGTCAG	TAAATAATTA	TAGCGGAACT	ATTGAGTTTA	6480
50	TTCATTTTAA	TAACTCTTGT	TATACCGTTT	ATCAAACTAT	TGAATATTTT	TCTTGTCCTC	6540
	GCATTTTTTA	TAATGCTTTT	AGATCTTGTT	TAAAAAAGGT	ATCAAAACAT	CATGAAAGTC	6600
55	AACTTCGGAT	AAATTCATCT	ATAGAAAACG	GTGTTTTGTT	GGAAATTACA	AATCCTAAAC	6660
	CAAAATGATTC	AGGTGTTTAT	TTTATACGAG	TTCAATTGGA	AAATAATAAA	ACAGATGTGT	6720
	TTGGAATACC	TGCATTTATT	TATTCCTTTA	ATATGTCAAA	CGAAGTAAAT	AAATCAAACCT	6780

ES 2 281 098 T3

	TCGATGATGT TACTACATCT TTATATACCT CATCACACCC TTCTTCCCAA ACTATTACAC	6840
	CTATCTATTT AAATGAAAAA CACGAACCGA TATGTCATAC TGTA AAAAAG GATGAAAATG	6900
5	TGTATGAACT TTTACTAGGT TTGCATGGAA ATATAACTGA TGATATTTTT CTCGATGAGG	6960
	ATTCTGAATT GCTTAAAGA GTAAATATAC CTACAACGAC AAATAATTAT ATATTTAAGC	7020
10	CTTACCTAGA CCAACGTAAT AGAAAATTTT TAATTATTGT AATTTCGATT TCGATAATTT	7080
	TACTTATTCT TTTGGTATTA ATTGGATCAA TTATTAACAA TATTATTCGT AGACACTTTT	7140
	CTTCTTCTAG GCGTATTTAT CGTCCTAAAG GTAACTCGGA ATCTGAAAAT ATAGAACTGA	7200
15	CATGTGGGGA AAACCTCAGTA AACAAAAATA ATCCATTACC AAAAAACCT AACCGCCAAA	7260
	AAAGATCTTC AACTATTCAA AGGGAGACAT CTCTTGAAAC TATTAAGGAA GAAGTATAAT	7320
	TTTAAAAATA TTTACCTACG TAGGTTGATG ACGACTTGTA TGAATAAAA TTAGAATTTA	7380
20	AATGATGAAA ATTTTTTAAA AATAATATAG TATTCCAAAG AGCCTTTTAG GAAAATCATC	7440
	AAGTCTCCAT TTCTCCAATC TTTACGATGT TTCGTTTATT TTTTTAATC GCGTCTACAT	7500
	TATGTTCCGT AAGATTTGGT TTTTCAACAA TTCGTAATGT TATGTTTCT GAAAAATCTG	7560
25	GATTTGTAAT TGATGGTTAT AGTACTAACC CACCATTTAA TGAGACTAAA AAATTTACTA	7620
	GAGGATGGGT ATTTTTACAA ACCCCCCCTT CTTATTGTAA AGATGGGATA TCAATATCTA	7680
30	ATATATGCAT TGAACGTAAT ATTTGTGAAG AAGATATTTT TTTGAATAAA CGATGTACAA	7740
	TTAAACTAT TAATTATCCC TTAGCTGTAG CAGATTTTGA GATTAGTAAT AATACTATTA	7800
	AAAAATAAA TGATGTTTAT TTTGTTAATG ATAGTGTTTT TCCAATAATA ACTACAAATA	7860
35	AAAGTGGTAT CCATATCACA AATGTGACTA TAAATAATTC TGGAAATTTAT ACATTGTATG	7920
	AAAAATAATGA TAAGTGGAGT CATCAATCAA AAATCTTGGT AACTATAAAG AAAAAGAAA	7980
	CAGTAATTAC TAAACCTAAA GTATATATAA AAAACATGG TGGATTTTTT CATGTAAAAA	8040
40	ATTATCACTC TCATGTATTT GTACCAATG ATTCATTTAA AATTGAACTT AATCTTGAAT	8100
	CGGAAATTTA TGATTCTGAA TTTTCAGCAA GTATTGATTG GTATTATATG AAAACTAGCT	8160
45	CGGAATGTTT AGTGTTTCAT ATATATGAAA CTTGTATATT TCACCCTCAT GCAAACCTTT	8220
	GTTTGAATCC AATAAACCCA TTGTGTAGTT TTACTTCCCC TTTGAGGGCA ACATCACTAA	8280
	TTAATAGATT TTATTTTAGA TGTAACCTG AAGCTAAAA CTGGACAACT GATTGTATAA	8340
50	ACACCTTTTC TATTAATGCA GATAAACATA TTAACAGCA TTCAAATAAT GTAGATTTGA	8400
	TTTTTTTAAA TACTCCAACT AATGCATCTG GTTTGTATGT TTTTATTCTT AAGTATAATG	8460
	GTCATCCAGA GGCTTGGACA TATACTTTGG TTTCAACGGT TAAAAATTTT ATGAATGTAA	8520
55	TTAAGGATAT GACACGCCCC CTTTGTGCAA ATAATAAAAT GAAAAACCT GAGCATTCTA	8580
	CTCAACCACC AACCATAACC AACATAACAC CTGGCTTTAA ATCTAAAAAT TGGGTAGATA	8640

60

65

ES 2 281 098 T3

	AATATATAAT TTCAGTAGCG GTGGTTTCTT GTATTACTAT TGTATATTG ATTGTGGTAA	8700
	TAACCTTTTG TGTCATCAA TGTATCGGTT TAAATCGTAA ACCATATGAA ATTATAAACC	8760
5	CATTTAATAC AGCTTATAAA AGTATACCTA CAAATGAAAA AAATATTCTT CATTTTGCTG	8820
	AAGTAACAGA ATCTGATTAT TCCTCCGACG AATCCTTCGA CAGTGACTCA GAAGAGCTAA	8880
10	ATCAACGAGG TGAAACAATA CAACAAGGGA AAAAGGAACA ATCTGGATAT ACTATTTGGT	8940
	TTAATGAAGA TTTAGAAGAA TCCGTCTCCA AAAAAGTTAA CCAACCAAAC TATTCAAAAA	9000
	TAATTAATAG CTTAAAATCA ATCCAGAATG AATAAATCTA AACTCTCATT TAAAGAAAAA	9060
15	AACGCTATAT ATGAATTTAA AAATATTTTA TCAAACTT CATGTCAAC TTTTCCTGTA	9120
	TTATCGTTTA ATGAGGAGCC AAAATCCAGA TTTTTTAAAA TGTTTAAAAA TATTTTACTG	9180
	GAAAAAATAA AAAAACTTC AATGGATTAT TTAATTTATT GTACTCTAAA AATCTCACTT	9240
20	TCATTTATAC TTTATAATAA ATAAAATTAT TAAAAAACT TTATTGTTTT GTCATTATTA	9300
	ACTTTAACAC TAGATGGTAC TATAAAGCTA ACTTACAATA TAAATAGTAA GATTAGTTTA	9360
	TATAAATTAC ATTTAATGGC TTTACCAGAT AACGTTTTTA GTATTATTAA TGAAATTAT	9420
25	ATCGATGGAA TTTTAACTAT GAAAATGGGT GAAGAAATAG AAGCTCATC ACCATTAAAT	9480
	GAAACAAATG TTAATATAGA TCAACATACA ATAGATATTT TTGATTACGA TTCAGATAAT	9540
30	GGATGTTATT ATAGTGAAAG AGATAATGAA ACCGCACTC TTTTTTAAA ACGTGTGGT	9600
	TATAGAGAAA CCTCAAAAAA GCGTAAACGG ATTTGTGGAT TTATTGTTTT AGCAATTTTT	9660
	ATGGTTATTA TATTATGTTT TTTATCAATA ATTTTGGGAG TTTTATAGC GCCTCATATT	9720
35	TATAAAGGCC TATAGTAAGA ACATCAACCT CTAATAGTAA ATTTTTAAAA CCAACGGAGG	9780
	GGGAGGAGGA GGAATTTTTA TTTTATGAGG ATAAACCTGG GGCTAGCATC GAATGGAAAT	9840
	CGGCTGTTTC GGGGTATAAC TATCTAACT CTGGTATATT TGGAACTAT CCTCTTAATC	9900
40	TATGGGTTTT CGGTGCAGCG GATTTATGTG AGCCAGTCAT TTCTAATATC CCAGGACCAA	9960
	AGCGACTAAT TTATGCATAT GTATCATGTG AATGGCCGGA ACCATCCTGG AAACCTGAGT	10020
	GTCTTGAGAT TTCCAAAAAT AATGTAAAAC ATATCGATGA TTCTGGGAGT GTTTATTGCC	10080
45	CCTCGTTTAT ATGGGTACCT GTATTAGACA CCTTCTGTG CTCCTTTAAA GTACCCCTA	10140
	TGTTAAGTGA CATTTTTTAT GGTACAACAT TTAATACTCC ATTCAACTTT GAAAGCTCTC	10200
50	CAAGATGTCC CTCTATATCC TCATCTTCAT CCTCCTCCTC CTCATCCTCT TCTTCATGCT	10260
	CTGCATCTCA TTATTCCTCA GAGAATGATA TTTGGAAATA CGCTAATGCG ATGGTGGATA	10320
	ATGAACTAGA AGAACTAAT TGTGAAATTA AAAATAGTTT TAAAGAGGAT TCTGACAGTT	10380
55	CTACATGTTT TATAAGCGAT GTATGTGATT CTCTTTATAT AAATGAGACA CGTTCTGCCC	10440
	CCCCGGTAAT CGAATCATTT ATGTGTGCAA TAATATCCCA TAATGGTTAT GAAGAAATTC	10500
	CTGAACCAGA AGAGGATGAC TTGCATGGGG TGAAACCTAT GAAAAGGCTA TCCAAACCAA	10560
60	ATATTTTAA ACGATTATTT TCAAGGCGCG CC	10592

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 52:

- 65 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 10592 pares de bases

ES 2 281 098 T3

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

5

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 52:

10	GGCGCGCCTT GAAAATAATC GTTTAAAAAT ATTTGGTTTG GATAGCCTTT TCATAGGTTT	60
	CACCCCATGC AAGTCATCCT CTTCTGGTTC AGGAATTTCT TCATAACCAT TATGGGATAT	120
	TATTGCACAC ATAAATGATT CGATTACCGG GGGGGCAGAA CGTGTCTCAT TTATATAAAG	180
15	AGAATCACAT ACATCGCTTA TAGAACATGT AGAACTGTCA GAATCCTCTT TAAACTATT	240
	TTTAATTTCA CAATTAGTTT CTTCTAGTTC ATTATCCACC ATCGCATTAG CGTATTTCCA	300
	AATATCATTC TCTGAGGAAT AATGAGATGC AGAGCATGAA GAAGAGGATG AGGAGGAGGA	360
20	GGATGAAGAT GAGGATATAG AGGGACATCT TGGAGAGCTT TCAAAGTTGA ATGGAGTATT	420
	AAATGTTGTA CCATAAAAAA TGTCACCTAA CATAGGGGGT ACTTTAAAGG AGGACAGAAA	480
	GGTGTCTAAT ACAGGTACCC ATATAACGA GGGGCAATAA ACACTCCCAG AATCATCGAT	540
25	ATGTTTTACA TTATTTTTGG AAATCTCAAG ACACTCAGGT TTCCAGGATG GTTCCGGCCA	600
	TTCACATGAT ACATATGCAT AAATTAGTCG CTTTGGTCCT GGGATATTAG AAATGACTGG	660
30	CTCACATAAA TCCGCTGCAC CGAAAACCCA TAGATTAAGA GGATAGTTTC CAAATATACC	720
	AGAGTTTAGA TAGTTATACC CCGAAACAGC CGATTTCAT TCGATGCTAG CCCCAGGTTT	780
	ATCCTCATAA AATAAAAAGT CCTCCTCCTC CCCCTCCGTT GGTTTTAAAA ATTTACTATT	840
35	AGAGGTTGAT GTTCTTACTA TAGGCCTTTA TAAATATGAG GCGCTATAAA AACTCCCAA	900
	ATTATTGATA AAAACATAA TATAATAACC ATAAAAATG CTAAAACAAT AATCCACAA	960
40	ATCCGTTTAC GCTTTTTTGA GGTTTCTCTA TAACCAACAC GTTTTAAAAA AAGAGTTGCG	1020
	GTTTCATTAT CTCITTCCT ATAATAACAT CCATTATCTG AATCGTAATC AAAATATCT	1080
	ATTGTATGTT GATCTATATT AACATTGTG TCATTTAATG GTGATGAGCT TTCTATTCT	1140
45	TCACCCATTT TCATAGTTAA AATCCATCG ATATAATTTT CATTAAATAT ACTAAAAACG	1200
	TTATCTGGTA AAGCCATTAA ATGTAATTTA TATAACTAA TCTTACTATT TATATTGTAA	1260
	GTTAGCTTTA TAGTACCATC TAGTGTTAAA GTTAATAATG ACAAACAAT AAAGTTTTTT	1320

50

55

60

65

ES 2 281 098 T3

TAATAATTTT ATTTATTATA AAGTATAAAT GAAAGTGAGA TTTTATAGAGT ACAATAAAATT 1380
 AAATAATCCA TTGAAGTTTT TTTTATTTTT TCCAGTAAAA TATTTTAAAT CATTTTAAAA 1440
 AATCTGGATT TTGGCTCCTC ATTAAACGAT AATACAGGAA AAGTTGACAA TGAAGTGTTT 1500
 GATAAAATAT TTTTAAATTC ATATATAGCG TTTTTTCTT TAAATGAGAG TTTAGATTTA 1560
 TTCATTCTGG ATTGATTTTA AGCTATTAAT TATTTTGGAA TAGTTTGGTT GGTTAAGTTT 1620
 TTTGGAGACG GATTCTTCTA AATCTTCATT AAACCAAATA GTATATCCAG ATTGTTCTCT 1680
 TTTCCCTTGT TGTATTGTTT CACCTCGTTG ATTTAGCTCT TCTGAGTCAC TGTCGAAGGA 1740
 TTCGTCGGAG GAATAATCAG ATTCTGTTAC TTCAGCAAAA TGAAGAATAT TTTTTTCATT 1800
 TGTAGGTATA CTTTTATAAG CTGTATTAAA TGGGTTTATA ATTCATATG GTTTACGATT 1860
 TAAACCGATA CATTGATGAA CACAAAAGGT TATTACCACA ATCAATATAA CAATAGTAAT 1920
 ACAAGAAACC ACCGCTACTG AAATTATATA TTTATCTACC CAATTTTATG ATTTAAAGCC 1980
 AGGTGTTATG TTGGTTATGG TTGGTGTTG AGTAGAATGC TCAGGTTTTT TCATTTTATT 2040
 ATTTGACAAA AGGGGGCGTG TCATATCCTT AATTACATTC ATAAAATTTT TAACCGTTGA 2100
 AACCAGTA TATGTCCAAG CCTCTGGATG ACCATTATAC TTAAGAATAA AAACATACAA 2160
 ACCAGATGCA TTAGTTGGAG TATTTAAAAA AATCAAATCT ACATTATTTG AATGCTGTTT 2220
 AATATGTTTA TCTGCATTAA TAGAAAAGGT GTTTATACAA TCAGTTGTCC AGTTTTTACC 2280
 TTCAGGTTTA CATCTAAAAT AAAATCTATT AATTAGTGAT GTTGCCCTCA AAGGGGAAGT 2340
 AAAACTACAC AATGGGTTTA TTGGATTCAA ACAAGAGTTT GCATGAGGGT GAAATATACA 2400
 AGTTTCATAT ATATGAAACA CTGAACATTC CGAGCTAGTT TTCATATAAT ACCAATCAAT 2460
 ACTTGCTGAA AATTCAGAAT CATAAATTC CGATTCAAGA TTAAGTTCAA TTTTAAATGA 2520
 ATCATTGTTT ACAAATACAT GAGAGTGATA ATTTTTTACA TGAAAAATC CACCATGTTT 2580
 TTTTATATAT ACTTTAGGTT TAGTAATTAC TGTTTCTTTT TTCTTTATAG TTACCAAGAT 2640
 TTTTGATTGA TGACTCCACT TATCATTATT TTCATACAAT GTATAAATTC CAGAATTATT 2700
 TATAGTCACA TTTGTGATAT GGATACCACT TTTATTTGTA GTTATTATTG GAAAAACACT 2760
 ATCATTACA AAATAACAT CATTATTTTT TTAATAGTA TTATTACTAA TCTCAAAATC 2820
 TGCTACAGCT AAGGGATAAT TAATAGTTTT AATTGTACAT CGTTTATTCA AAAAAATATC 2880
 TTCTTCACAA ATATTACGTT CAATGCATAT ATTAGATATT GATATCCCAT CTTTACAATA 2940
 AGAAGGGGGG GTTTGTAAAA ATACCCATCC TCTAGTAAAT TTTTATGCT CATTAAATGG 3000
 TGGGTTAGTA CTATAACCAT CAATTACAAA TCCAGATTTT TCAGAAACAA TAACATTACG 3060
 AATTGTTGAA AAACCAAATC TTACCGAACA TAATGTAGAC GCGATTAAAA AAAATAAACG 3120
 AAACATCGTA AAGATTGGAG AAATGGAGAC TTGATGATTT TCCTAAAAGG CTCTTTGGAA 3180

ES 2 281 098 T3

	TACTATATTA	TTTTTAAAA	ATTTTCATCA	TTTAAATTCT	AATTTTITAGT	CATACAAGTC	3240
	GTCATCAACC	TACGTAGGTA	AATATTTTTA	AAATTATACT	TCTTCCTTAA	TAGTTTCAAG	3300
5	AGATGTCTCC	CTTTGAATAG	TTGAAGATCT	TTTTTGCGCG	TTAGGTTTTT	TTGGTAATGG	3360
	ATTATTTTTG	TTTACTGAGT	TTTCCCCACA	TGTCAGTTCT	ATATTTTCAG	ATTCCGAGTT	3420
	ACCTTTAGGA	CGATAAATAC	GCCTAGAAGA	AGAAAAGTGT	CTACGAATAA	TATTGTTAAT	3480
10	AATTGATCCA	ATTAATACCA	AAAGAATAAG	TAAAATTATC	GAAATCGAAA	TTACAATAAT	3540
	TAAAAATTTT	CTATTACGTT	GGTCTAGGTA	AGGCTTAAAT	ATATAATTAT	TTGTGTTTGT	3600
15	AGGTATATTT	ACTCTTTTAA	GCAATTCAGA	ATCCTCATCG	AGAAAAATAT	CATCAGTTAT	3660
	ATTTCCATGC	AAACCTAGTA	AAAGTTCATA	CACATTTTCA	TCCTTTTTTTA	CAGTATGACA	3720
	TATCGGTTTCG	TGTTTTTCAT	TTAAATAGAT	AGGTGTAATA	GTTTGCGAAG	AAGGGTGTGA	3780
20	TGAGGTATAT	AAAGATGTAG	TAACATCATC	GAAGTTTGAT	TTATTTACTT	CGTTTGACAT	3840
	ATTAAAGGAA	TAAATAAATG	CAGGTATTCC	AAACACATCT	GTTTTATTAT	TTTCCAATTG	3900
	AACTCGTATA	AAATAAACAC	CTGAATCATT	TGGTTTAGGA	TTTGTAATTT	CCACACAAAC	3960
25	ACCGTTTTCT	ATAGATGAAT	TTATCCGAAG	TTGACTTTCA	TGATGTTTTG	ATACCTTTTT	4020
	TAAACAAGAT	CTAAAAGCAT	TATTAAAAAT	GCGAGGACAA	GAAAAATATT	CAATAGTTTG	4080
	ATAAACGGTA	TAACAAGAGT	TATTAAAAATG	AATAAACTCA	ATAGTTCCGC	TATAATTATT	4140
30	TACTGACAGA	TGTTGGTCAT	CGAGAATAA	TAAACGTCCA	CTGACAATAA	ATTTATCATC	4200
	GGGAAAAATA	GAAAAGCCAG	AACTAGTATT	TAAAAACATA	CTTATATACG	TACCTTTGTA	4260
35	AACAAATCCA	TTTACACCAT	ATAAAAAAAG	AAATAAAATA	GGTAGAAACA	TAGTTATAAG	4320
	TAATCTGGTC	TCAACCCTCT	TGCAACTGAA	TAAAAGTTGT	AGGTACATGA	ATTTTTATTA	4380
	AACAAAAGAC	CGCCCAGTTG	TTTATTCTGT	AAATTAATTT	ATAAAGGCTA	AACATTTGTT	4440
40	GTTAATTTTT	TATAATTATT	ATATATTTTT	TGTCTTTTAT	AAACAAAAAA	TCCAATTATA	4500
	AATAGTATTA	TTAATATAAT	TATAACAATT	CCCACGGTTA	TATTTTTTGG	GGTATTATTT	4560
	ATTGGTGTTG	GGGTAGTAGT	ATCTATAACA	TTTGTTATTT	TAAAATAATC	TTCAAGATTT	4620
45	ACAATTTCTT	TAATAGTTTT	ATTAATAGTA	TTACTAATAT	GTGGCCTCGA	TGGTAATTCA	4680
	TCATCAAATT	TATCATTCAC	TTTATATGGT	ATATCGTATC	TAAGAGCTTC	TTTAAATTTT	4740
50	ATTGGAGGTT	CTCTACCGTT	AAGTCTATAA	AAATCTTTAA	TAACATAATA	TTTAAGCAGG	4800
	GTTTGCGGAC	CAGCTCTATT	TAGATAAAAA	AGTTCATCGT	CAACTTTTGA	TGCTCCTACA	4860
	GATCTAGATT	CCTTACACCA	TTCCATAAAA	GTTGGTTCAA	ATTTATCTTC	TTTAGAAAAA	4920
55	TAACAAGTTT	CTCGTGGTAA	TTGAACCATA	AAATCAGTAT	AAAAAACTTC	ATTTTCAATT	4980
	TGAATAACCC	GTCTATATTG	ACCTTGATTA	AATGGAGCGG	GGGCAGCTAA	AACTAATCCC	5040
60							
65							

ES 2 281 098 T3

	AATTCATCAT CAGTTAAAAA TGTGTAACCA ACTAACGATG GTTTCAAAA ATCTGGAGAT	5100
	CTTTTTAAAC ATATGCCAAA TTCTCTTTGA GGATCACAAT CAAATATTG AATTAAATAT	5160
5	ATTGGATATG TACAATCATC TCCAACCTTA AACCAACTAA GAGATGCATT GTAAAAATTT	5220
	TTCTTTTGCA CAAATTGAAT CGTTTTAATT GTAGATTCTA TATTGGATT AGAAATCAAA	5280
10	GCAACCATAT CACATGGGTC AGTAGAAGTT ACATACCGAA CTTCAGCGTT TTTAGAAGGA	5340
	TCCATTGGAT TTGGAATATC TGGAATCATT CTTAAAACGG TGTAAATTATA CCTACGAGGA	5400
	GGGTCTACCC ATTTATATCC AGTTATTGGG TTTAAATAAA ATAGATAAA TAGAAGTTTA	5460
15	ATCATTTTAC TATCAAAAGT CGTAGCAACT CTTAAATGA GAAATGTTT AATCCGTTCA	5520
	AATTAATAGA ATTTAAATGT TTTTCATGGG TGTGTCCTTT ATGATGTTAA TTCTTAATAC	5580
	ACGTATGTAA TTTTAAAAACC AACCCAAACC ATTTAATAAA AACAAATAAG TTATAAGAAG	5640
20	TTTCATAATA GTTTTATTAA ATATCATAAA AATTTAATTT CTGGGGTTGT ATATAAGCAT	5700
	GGTTAATCAT TTTAATACGA GAGTTTAATA CACAAGTATA TCCACAAAA AACACAGCAA	5760
	CAAAAAATAA AATAATAAAG ATAATTGTTT CAAATCCAAT TACCTTTATA TGGGTATTAC	5820
25	AATTATTATA ACCATTGTTA AACAAITGAA TAATGCTTAA AACACTTTCT TCTTCATACA	5880
	TAGTTTCATT ATTTGACATA AACATATGTG TATTTTCAGT AGGTGGTGGT GTGGTAAACG	5940
30	TTACAATTC AGGATTCAGT ATATTAGAAT CTTCTCCGA TTGAAGGGTG ATAGACAAAT	6000
	TATTA AAAAG TTCATAACTT TCATTAATTT TAAATGACCA CGGTTGTTCT GAAATTGATT	6060
	TACCCAACT AGCAATCAAT AAACCTTGAG AACCTGCAGC CAAATTA AAA GTCTTCTTCA	6120
35	TATCA AAAAG ATTGGATTG CGGCAATCTT TTGATTGTAG ATCTTCA AAA TCTTCGTTTT	6180
	CTTCTTCATA TTCTTCATAT TCTTCATCAT ATGAATATCT ACCAACACTT TCATCACTAA	6240
	TATTATTCCA TAGCTCAGTA TTTGATATTG GAAACAACC TCTATATCGT TTATGATTAG	6300
40	GATTTGTGGA TGGTTTATAA GGAATATGAA GTTTATCACC CTTTTTTACA GTCAATCCAT	6360
	GCATCATAAA ACATGGATAG TCTGTCTCAT TATCCACTCG AACCTCAATT CTTCOGTTAT	6420
45	AACTATCGTT TCCAAAAACA AGTGAGTATA AATATCTACC AGAATCAAAA ATTCTCGGTT	6480
	GAATAAGCAA ACTAACATTA ACAAGTGCAT AAGATGATAT ACTTTCAGAT TTTACCAAAG	6540
	TTAAGAATA ACCATCACAA GTTTCTGGTG ATGGTATTAT ATTACCAGTA CAATTATAAT	6600
50	ATTCTCTATA AATTAAAGGA ATTTGACAAC CAAGATCAAA TGACCATCCA ATTGTAGCAT	6660
	TAACCTTTTT TTCTGGTCGT GAAGATACAT TTACATATGT ATCTAGTAAT CGTAGTTCAC	6720
	ATCCTTTAGA GTATTCAACA TATCCGTTTG TTACCACGGG AATAAGAGTC TTAGATTGTT	6780
55	CCCCTGTAGG AAGTTGTGTA GGTTTCAGTTG TATTTTCTTT AGGATCCGCA TAACACA ACT	6840
	CTAGCGGAGC TATGCGAGAT AAAACTACCT TAAATAAAA AACRAAAAAC AGCGTATACA	6900

ES 2 281 098 T3

	ACATGATAAC	TATAATATTG	TAGCTAGGAT	GTAAAAATAA	AATTAATAAA	AAAGAGCTTT	6960
	CAAACACCCG	TTTTATATAA	AACAATAAAA	AATCCACGC	CCATTTTTAT	GAAATTTATT	7020
5	GTTTACTAAA	AATCTGATAG	GATAATAGTT	CTTCCGCACT	TGGTCGTAGA	GATGCATCAA	7080
	ATGTTAGCAT	TTTATGAATT	AAAAATTCAC	CATCGAGATG	TAATTTAAGG	TTATTTAGAC	7140
10	GATTATATCG	TGTAAATGGA	GGTCTATCAT	TATTAGCATA	TTTTATAAAA	TGTTTTACTA	7200
	GATTAGATTC	CAATCAGAT	GGAAATTCAT	TGGGGTTAAT	CTTCAGAGTT	GATATAATTT	7260
	TTATAAGATG	AAGATTACAA	TTGTTTATTA	AATCGCTACT	ATCTCTTTCT	TCCTCCTCAA	7320
15	ACAAAACATT	AGGATATGCA	AGCATTTCAA	ATAAAATTAT	ACCAGCACTC	CAAAATATCAG	7380
	CTTTACAGTT	GTACGCATCC	TTTGATAGAA	CTTCAGGAGC	ATTAGTTTCA	ATAGTCCCCG	7440
	CAATTCCCAA	ATAATCTGGT	GAGGAAACAG	GAAATTGAGA	AGCCCCAAAA	TCACCTATAC	7500
20	AAACATTAGA	GTCATTATCC	AAGAAAATAT	TTTCAGTTTT	TATATCTCGA	TGAATAATTT	7560
	TTTTTCCATG	AATATATTGA	AGTCCAGTTA	ATATTTGTTT	TTCAATTTTA	ATTACAGATT	7620
	CAAAAGACAG	AGATTTCCCA	TGATCCATTA	AAAAATTATA	TAGATCATAT	TTATAATACG	7680
25	GTAACACCAA	ACATGTTAAC	TCTTTATAAA	AAAGAGTGTC	TTGAAGTTTA	ATTATAGATT	7740
	GGTGACTAAT	ATTTCTCAAA	ATTAACGATT	CCACAAGCGT	GTTTCCCCTT	TGTCCAATTT	7800
30	TTAAAATTAC	CTTATAGCTT	GTATCTTTAT	CTTTTTTAAG	AGCAATAAAA	ACTCTTCCTT	7860
	CTGACCCAGG	CGTTAACGAT	TTAACAACAG	AAACTTTTAG	CGCTTCAGCC	GCTTCAATTC	7920
	CTTCGCTTTT	AGTAGGAGAT	AAACTTTTTT	TATCTTCATC	ACTTTCATAA	CTTTCTTCAA	7980
35	CTTCTTCGTC	ACTTTCCTCT	TCATTTTCAC	TTTCAGTTGG	ATTTTTTGTA	TAATCCATAA	8040
	AGTCATCATC	ACTAAAATCC	GAGTATAAAT	CCTCATCCAT	TATTTTGTCT	TGATGTAGGT	8100
	TATCCTCTTC	AATCAAATCT	GAAGTTAGAG	GAACCGGTTT	ATAGAAGTCT	TCTGGATCGA	8160
40	CAGAAGATTC	TCTATTCACG	CTGATACAAC	AAACTTTTTC	GGTGGTACAC	TTTGCCATAT	8220
	CAGGTAATTG	TGAAATTGTT	ATGTTAATAT	CAACTCATCA	ACTGCAGCTT	CTTCTAAAAT	8280
45	TATAACATAA	ATTAGGTGTG	TATTAACCTT	TATTGGATTC	ATACATAAAA	TTAATTATG	8340
	GGTGTGGTTG	AAGTTAATAT	TGTTACGTTT	ATTGACAAAA	ATGGGGCGTT	ACCAGGAAAC	8400
	TCCCAAGATG	TTCATCCTGA	TCTTTGGTGT	TTTATGGCTA	GACAAATGCTA	TATCCTTTCT	8460
50	CTCACACGAT	TGGCTATGCC	TATAATATTA	CGATCTGCAA	ACTTATGTTA	TTTTATGGAC	8520
	TCTATAAAAC	ATCTACCTAG	AGTTTCAAGG	CCTATAGTAA	GAACATCAAC	CTCTAATAGT	8580
	AAATTTTTTA	AACCAACGGA	GGGGGAGGAG	GAGGACTTTT	TATTTTATGA	GGATAAACCT	8640
55	GGGGCTAGCA	TCGAATGGAA	ATCGGCTGTT	TCGGGGTATA	ACTATCTAAA	CTCTGGTATA	8700
	TTTGGAAACT	ATCCTCTTAA	TCTATGGGTT	TTCGGTGCAG	CGGATTTATG	TGAGCCAGTC	8760
60							
65							

ES 2 281 098 T3

ATTTCTAATA TCCCAGGACC AAAGCGACTA ATTTATGCAT ATGTATCATG TGAATGGCCG 8820
 GAACCATCCT GGAAACCTGA GTGTCTTGAG ATTTCCAAAA ATAATGTAAA ACATATCGAT 8880
 5 GATTCTGGGA GTGTTTATTG CCCCTCGTTT ATATGGGTAC CTGTATTAGA CACCTTCTG 8940
 TCCTCCTTTA AAGTACCCCC TATGTTAAGT GACATTTTTT ATGGTACAAC ATTTAATACT 9000
 CCATTCAACT TTGAAAGCTC TCCAAGATGT CCCTCTATAT CCTCATCTTC ATCCTCCTCC 9060
 10 TCCTCATCCT CTTCTTCATG CTCTGCATCT CATTATTCCCT CAGAGAATGA TATTTGAAAA 9120
 TACGCTAATG CGATGGTGGA TAATGAACTA GAAGAACTA ATTGTGAAAT TAAAAATAGT 9180
 15 TTTAAAGAGG ATTCTGACAG TTCTACATGT TCTATAAGCG ATGTATGTGA TTCTCTTTAT 9240
 ATAAATGAGA CACGTTCTGC CCCCCGGTA ATCGAATCAT TTATGTGTGC AATAATATCC 9300
 CATAATGGTT ATGAAGAAAT TCCTGAACCA GAAGAGGATG ACTTGCATGG GGTGAAACCT 9360
 20 ATGAAAAGGC TATCCAAACC AAATATTTTT AAACGATTAT TTTCAAGGCG CGCCAAAACA 9420
 ATAACCAAAA ATGAAAACGA TGGTATGTCT TCTACACAAC CTACCAACGC TCAACGTTCA 9480
 TCTCTATTTA GTTCATGTTT ATGTGGAAAC TAAGTTTGTT TATATTTGTT GTGAATAAAC 9540
 25 AGTAGATGTA AACCTGAAAT TCTGGTTTTT TATGTGAACC ACTCCCATAT TCTTACTGTA 9600
 TATAAACTGG CATTTTATCC TACATTTTTA AATCTTCACT TGTTTTTAAA GCTTAACTAA 9660
 30 AAAGTTTTAA AATGAGTGCT TCATTTGCTC TATTTGATAA CAACTCCGAT CAAGCTAATA 9720
 TGCCATCATA CTTCAGACGC TGTCTGGGAG AACTTAATGA AGGATTCTAC GCACAAGTTC 9780
 CGCCTGGTTA TTTTCCAGTT CGCCCTAAAA CCACACCAGC GCTTGCACGT GTGAAAAACC 9840
 35 AGGGTGAACC GCACGCCTTC ACTATTGTTT CTACACCACC TACGGATGTA CGATTCTTCA 9900
 AAAAGCTTCG TGATGGAACC TTTGTGAAAC TTCCATTTTC ATATCCTGAT GAGAGGTATG 9960
 AAGATGATAT TGAACCTATG TATTGCAGAC TATACGTTCT AAAGGATTTT GAAACGCCAA 10020
 40 GTTCTCCCTA CAATCAAGTA AACGCTTCTC AGCTTATGGA AGTACCTTCT TCGCTTGTGG 10080
 AATCGAAGTG TTATTGGGAT GGTCCAAAAT TTATAAATGT ACCACCAATA AGATATATTC 10140
 TAAAAAGTGA TTAATCTCTA AATAATGTAT CCGAAGATGC ATTTGTGTTG GTAGATACCA 10200
 45 GAAAACTAAA ACTTGAAAC TAAAATGTTT ACCCAACGCA TTAAACCTTG TAACCTATAC 10260
 TCTTAATAAA ATTTAAAATA TTTTAAAAAA TTACTTTGTC TCATAGATTT CATTCATAGA 10320
 50 TTTCATTCAT AGATTTTATT CATAGATTTT ATTCATAGAT TTCATTCATA GATTCATTC 10380
 ATAGATTTCA TTCATAGATT TCATTCATAG ATTTTATTCA TAGATTTTAT TCATAGATTT 10440
 CATTCATAGA TTTCATTCAT AGATTTTATT CATAGATTTT ATTCATAGAT TTCATTCATA 10500
 55 GATTCATTC ATAGATTTCA TTCATAGATT TCATTCATAG ATTTTATTCA TAGATTTTAT 10560
 TCATAGATTT TTATTTTTTA AATACACTGC AG 10592

60 (2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 53:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 65
- (A) LONGITUD: 1038 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) CADENA: única

ES 2 281 098 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 1035

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 53:

ATG ATT AAA CTT CTA TTT ATC TTA TTT TAT TTT AAC CCA ATA ACT GGA	48
Met Ile Lys Leu Leu Phe Ile Leu Phe Tyr Phe Asn Pro Ile Thr Gly	
1 5 10 15	
TAT AAA TGG GTA GAC CCT CCT CGT AGG TAT AAT TAC ACC GTT TTA AGA	96
Tyr Lys Trp Val Asp Pro Pro Arg Arg Tyr Asn Tyr Thr Val Leu Arg	
20 25 30	
ATG ATT CCA GAT ATT CCA AAT CCA ATG GAT CCT TCT AAA AAC GCT GAA	144
Met Ile Pro Asp Ile Pro Asn Pro Met Asp Pro Ser Lys Asn Ala Glu	
35 40 45	
GTT CGG TAT GTA ACT TCT ACT GAC CCA TGT GAT ATG GTT GCT TTG ATT	192
Val Arg Tyr Val Thr Ser Thr Asp Pro Cys Asp Met Val Ala Leu Ile	
50 55 60	
TCT AAT CCA AAT ATA GAA TCT ACA ATT AAA ACG ATT CAA TTT GTG CAA	240
Ser Asn Pro Asn Ile Glu Ser Thr Ile Lys Thr Ile Gln Phe Val Gln	
65 70 75 80	
AAG AAA AAA TTT TAC AAT GCA TCT CTT AGT TGG TTT AAA GTT GGA GAT	288
Lys Lys Lys Phe Tyr Asn Ala Ser Leu Ser Trp Phe Lys Val Gly Asp	
85 90 95	
GAT TGT ACA TAT CCA ATA TAT TTA ATT CAA TAT TTT GAT TGT GAT CCT	336
Asp Cys Thr Tyr Pro Ile Tyr Leu Ile Gln Tyr Phe Asp Cys Asp Pro	
100 105 110	
CAA AGA GAA TTT GGC ATA TGT TTA AAA AGA TCT CCA GAT TTT TGG AAA	384
Gln Arg Glu Phe Gly Ile Cys Leu Lys Arg Ser Pro Asp Phe Trp Lys	
115 120 125	
CCA TCG TTA GTT GGT TAC ACA TTT TTA ACT GAT GAT GAA TTG GGA TTA	432
Pro Ser Leu Val Gly Tyr Thr Phe Leu Thr Asp Asp Glu Leu Gly Leu	
130 135 140	
GTT TTA GCT GCC CCC GCT CCA TTT AAT CAA GGT CAA TAT AGA CGG GTT	480
Val Leu Ala Ala Pro Ala Pro Phe Asn Gln Gly Gln Tyr Arg Arg Val	
145 150 155 160	
ATT CAA ATT GAA AAT GAA GTT TTT TAT ACT GAT TTT ATG GTT CAA TTA	528
Ile Gln Ile Glu Asn Glu Val Phe Tyr Thr Asp Phe Met Val Gln Leu	
165 170 175	

ES 2 281 098 T3

	CCA	CGA	GAA	ACT	TGT	TAT	TTT	TCT	AAA	GAA	GAT	AAA	TTT	GAA	CCA	ACT	576
	Pro	Arg	Glu	Thr	Cys	Tyr	Phe	Ser	Lys	Glu	Asp	Lys	Phe	Glu	Pro	Thr	
			180						185					190			
5	TTT	ATG	GAA	TGG	TGT	AAG	GAA	TCT	AGA	TCT	GTA	GGA	GCA	TCA	AAA	GTT	624
	Phe	Met	Glu	Trp	Cys	Lys	Glu	Ser	Arg	Ser	Val	Gly	Ala	Ser	Lys	Val	
			195					200					205				
10	GAC	GAT	GAA	CTT	TTT	TAT	CTA	AAT	AGA	GCT	GGT	CCC	CAA	ACC	CTG	CTT	672
	Asp	Asp	Glu	Leu	Phe	Tyr	Leu	Asn	Arg	Ala	Gly	Pro	Gln	Thr	Leu	Leu	
			210				215					220					
15	AAA	TAT	TAT	GTT	ATT	AAA	GAT	TTT	TAT	AGA	CTT	AAC	GGT	AGA	GAA	CCT	720
	Lys	Tyr	Tyr	Val	Ile	Lys	Asp	Phe	Tyr	Arg	Leu	Asn	Gly	Arg	Glu	Pro	
						230					235					240	
20	CCA	ATA	AAA	TTT	AAA	GAA	GCT	CTT	AGA	TAC	GAT	ATA	CCA	TAT	AAA	GTG	768
	Pro	Ile	Lys	Phe	Lys	Glu	Ala	Leu	Arg	Tyr	Asp	Ile	Pro	Tyr	Lys	Val	
						245				250					255		
25	AAT	GAT	AAA	TTT	GAT	GAT	GAA	TTA	CCA	TCG	AGG	CCA	CAT	ATT	AGT	AAT	816
	Asn	Asp	Lys	Phe	Asp	Asp	Glu	Leu	Pro	Ser	Arg	Pro	His	Ile	Ser	Asn	
				260					265					270			
30	ACT	ATT	AAT	AAA	ACT	ATT	AAA	GAA	ATT	GTA	AAT	CTT	GAA	GAT	TAT	TTT	864
	Thr	Ile	Asn	Lys	Thr	Ile	Lys	Glu	Ile	Val	Asn	Leu	Glu	Asp	Tyr	Phe	
				275				280					285				
35	AAA	AAT	ACA	AAT	GTT	ATA	GAT	ACT	ACT	ACC	CCA	ACA	CCA	ATA	AAT	AAT	912
	Lys	Asn	Thr	Asn	Val	Ile	Asp	Thr	Thr	Thr	Pro	Thr	Pro	Ile	Asn	Asn	
							295					300					
40	ACC	CCA	AAA	AAT	ATA	ACC	GTG	GGA	ATT	GTT	ATA	ATT	ATA	TTA	ATA	ATA	960
	Thr	Pro	Lys	Asn	Ile	Thr	Val	Gly	Ile	Val	Ile	Ile	Ile	Leu	Ile	Ile	
						310					315					320	
45	CTA	TTT	ATA	ATT	GGA	TTT	TTT	GTT	TAT	AAA	AGA	CAA	AAA	ATA	TAT	AAT	1008
	Leu	Phe	Ile	Ile	Gly	Phe	Phe	Val	Tyr	Lys	Arg	Gln	Lys	Ile	Tyr	Asn	
					325					330					335		
50	AAT	TAT	AAA	AAA	TTA	ACA	ACA	AAT	GTT	TAG							1038
	Asn	Tyr	Lys	Lys	Leu	Thr	Thr	Asn	Val								
					340				345								

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 54:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 345 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 54:

Met Ile Lys Leu Leu Phe Ile Leu Phe Tyr Phe Asn Pro Ile Thr Gly
1 5 10 15

Tyr Lys Trp Val Asp Pro Pro Arg Arg Tyr Asn Tyr Thr Val Leu Arg
20 25 30

ES 2 281 098 T3

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

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 55:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 1095 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 1092

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 55:

20	ATG TAC CTA CAA CTT TTA TTC ACT TGC AAG AGG GTT GAG ACC AGA TTA	48
	Met Tyr Leu Gln Leu Phe Thr Cys Lys Arg Val Glu Thr Arg Leu	
	1 5 10 15	
25	CTT ATA ACT ATG TTT CTA CCT ATT TTA TTT CTT TTT TTA TAT GGT GTA	96
	Leu Ile Thr Met Phe Leu Pro Ile Leu Phe Leu Phe Leu Tyr Gly Val	
	20 25 30	
30	AAT GGA TTT GTT TAC AAA GGT ACG TAT ATA AGT ATG TTT TTA AAT ACT	144
	Asn Gly Phe Val Tyr Lys Gly Thr Tyr Ile Ser Met Phe Leu Asn Thr	
	35 40 45	
35	AGT TCT GGC TTT TCT ATT TTT CCC GAT GAT AAA TTT ATT GTC AGT GGA	192
	Ser Ser Gly Phe Ser Ile Phe Pro Asp Asp Lys Phe Ile Val Ser Gly	
	50 55 60	
40	CGT TTA TTA TTT CTC GAT GAC CAA CAT CTG TCA GTA AAT AAT TAT AGC	240
	Arg Leu Leu Phe Leu Asp Asp Gln His Leu Ser Val Asn Asn Tyr Ser	
	65 70 75 80	
45	GGA ACT ATT GAG TTT ATT CAT TTT AAT AAC TCT TGT TAT ACC GTT TAT	288
	Gly Thr Ile Glu Phe Ile His Phe Asn Asn Ser Cys Tyr Thr Val Tyr	
	85 90 95	
50	CAA ACT ATT GAA TAT TTT TCT TGT CCT CGC ATT TTT AAT AAT GCT TTT	336
	Gln Thr Ile Glu Tyr Phe Ser Cys Pro Arg Ile Phe Asn Asn Ala Phe	
	100 105 110	
55	AGA TCT TGT TTA AAA AAG GTA TCA AAA CAT CAT GAA AGT CAA CTT CGG	384
	Arg Ser Cys Leu Lys Lys Val Ser Lys His His Glu Ser Gln Leu Arg	
	115 120 125	
60	ATA AAT TCA TCT ATA GAA AAC GGT GTT TTG TTG GAA ATT ACA AAT CCT	432
	Ile Asn Ser Ser Ile Glu Asn Gly Val Leu Leu Glu Ile Thr Asn Pro	
	130 135 140	
65	AAA CCA AAT GAT TCA GGT GTT TAT TTT ATA CGA GTT CAA TTG GAA AAT	480
	Lys Pro Asn Asp Ser Gly Val Tyr Phe Ile Arg Val Gln Leu Glu Asn	
	145 150 155 160	
70	AAT AAA ACA GAT GTG TTT GGA ATA CCT GCA TTT ATT TAT TCC TTT AAT	528
	Asn Lys Thr Asp Val Phe Gly Ile Pro Ala Phe Ile Tyr Ser Phe Asn	
	165 170 175	

ES 2 281 098 T3

	ATG TCA AAC GAA GTA AAT AAA TCA AAC TTC GAT GAT GTT ACT ACA TCT	576
	Met Ser Asn Glu Val Asn Lys Ser Asn Phe Asp Asp Val Thr Thr Ser	
	180 185 190	
5	TTA TAT ACC TCA TCA CAC CCT TCT TCC CAA ACT ATT ACA CCT ATC TAT	624
	Leu Tyr Thr Ser Ser His Pro Ser Ser Gln Thr Ile Thr Pro Ile Tyr	
	195 200 205	
10	TTA AAT GAA AAA CAC GAA CCG ATA TGT CAT ACT GTA AAA AAG GAT GAA	672
	Leu Asn Glu Lys His Glu Pro Ile Cys His Thr Val Lys Lys Asp Glu	
	210 215 220	
15	AAT GTG TAT GAA CTT TTA CTA GGT TTG CAT GGA AAT ATA ACT GAT GAT	720
	Asn Val Tyr Glu Leu Leu Gly Leu His Gly Asn Ile Thr Asp Asp	
	225 230 235 240	
	ATT TTT CTC GAT GAG GAT TCT GAA TTG CTT AAA AGA GTA AAT ATA CCT	768
	Ile Phe Leu Asp Glu Asp Ser Glu Leu Leu Lys Arg Val Asn Ile Pro	
	245 250 255	
20	ACA ACG ACA AAT AAT TAT ATA TTT AAG CCT TAC CTA GAC CAA CGT AAT	816
	Thr Thr Thr Asn Asn Tyr Ile Phe Lys Pro Tyr Leu Asp Gln Arg Asn	
	260 265 270	
25	AGA AAA TTT TTA ATT ATT GTA ATT TCG ATT TCG ATA ATT TTA CTT ATT	864
	Arg Lys Phe Leu Ile Ile Val Ile Ser Ile Ser Ile Ile Leu Leu Ile	
	275 280 285	
30	CTT TTG GTA TTA ATT GGA TCA ATT ATT AAC AAT ATT ATT CGT AGA CAC	912
	Leu Leu Val Leu Ile Gly Ser Ile Ile Asn Asn Ile Ile Arg Arg His	
	290 295 300	
	TTT TCT TCT TCT AGG CGT ATT TAT CGT CCT AAA GGT AAC TCG GAA TCT	960
	Phe Ser Ser Ser Arg Arg Ile Tyr Arg Pro Lys Gly Asn Ser Glu Ser	
	305 310 315 320	
35	GAA AAT ATA GAA CTG ACA TGT GGG GAA AAC TCA GTA AAC AAA AAT AAT	1008
	Glu Asn Ile Glu Leu Thr Cys Gly Glu Asn Ser Val Asn Lys Asn Asn	
	325 330 335	
40	CCA TTA CCA AAA AAA CCT AAC CGC CAA AAA AGA TCT TCA ACT ATT CAA	1056
	Pro Leu Pro Lys Lys Pro Asn Arg Gln Lys Arg Ser Ser Thr Ile Gln	
	340 345 350	
45	AGG GAG ACA TCT CTT GAA ACT ATT AAG GAA GAA GTA TAA	1095
	Arg Glu Thr Ser Leu Glu Thr Ile Lys Glu Glu Val	
	355 360	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 56:

- 50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 364 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- 55 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 56:

ES 2 281 098 T3

	Met	Tyr	Leu	Gln	Leu	Leu	Phe	Thr	Cys	Lys	Arg	Val	Glu	Thr	Arg	Leu
	1				5					10					15	
5	Leu	Ile	Thr	Met	Phe	Leu	Pro	Ile	Leu	Phe	Leu	Phe	Leu	Tyr	Gly	Val
				20					25					30		
10	Asn	Gly	Phe	Val	Tyr	Lys	Gly	Thr	Tyr	Ile	Ser	Met	Phe	Leu	Asn	Thr
			35					40					45			
	Ser	Ser	Gly	Phe	Ser	Ile	Phe	Pro	Asp	Asp	Lys	Phe	Ile	Val	Ser	Gly
		50					55					60				
15	Arg	Leu	Leu	Phe	Leu	Asp	Asp	Gln	His	Leu	Ser	Val	Asn	Asn	Tyr	Ser
	65					70					75					80
20	Gly	Thr	Ile	Glu	Phe	Ile	His	Phe	Asn	Asn	Ser	Cys	Tyr	Thr	Val	Tyr
					85					90					95	
	Gln	Thr	Ile	Glu	Tyr	Phe	Ser	Cys	Pro	Arg	Ile	Phe	Asn	Asn	Ala	Phe
				100					105					110		
25	Arg	Ser	Cys	Leu	Lys	Lys	Val	Ser	Lys	His	His	Glu	Ser	Gln	Leu	Arg
			115					120					125			
30	Ile	Asn	Ser	Ser	Ile	Glu	Asn	Gly	Val	Leu	Leu	Glu	Ile	Thr	Asn	Pro
	130						135					140				
	Lys	Pro	Asn	Asp	Ser	Gly	Val	Tyr	Phe	Ile	Arg	Val	Gln	Leu	Glu	Asn
	145					150					155					160
35	Asn	Lys	Thr	Asp	Val	Phe	Gly	Ile	Pro	Ala	Phe	Ile	Tyr	Ser	Phe	Asn
				165						170					175	
40	Met	Ser	Asn	Glu	Val	Asn	Lys	Ser	Asn	Phe	Asp	Asp	Val	Thr	Thr	Ser
				180					185					190		
	Leu	Tyr	Thr	Ser	Ser	His	Pro	Ser	Ser	Gln	Thr	Ile	Thr	Pro	Ile	Tyr
			195					200					205			
45	Leu	Asn	Glu	Lys	His	Glu	Pro	Ile	Cys	His	Thr	Val	Lys	Lys	Asp	Glu
	210						215					220				
	Asn	Val	Tyr	Glu	Leu	Leu	Leu	Gly	Leu	His	Gly	Asn	Ile	Thr	Asp	Asp
	225				230					235					240	
50	Ile	Phe	Leu	Asp	Glu	Asp	Ser	Glu	Leu	Leu	Lys	Arg	Val	Asn	Ile	Pro
				245					250						255	
55	Thr	Thr	Thr	Asn	Asn	Tyr	Ile	Phe	Lys	Pro	Tyr	Leu	Asp	Gln	Arg	Asn
				260					265					270		
	Arg	Lys	Phe	Leu	Ile	Ile	Val	Ile	Ser	Ile	Ser	Ile	Ile	Leu	Leu	Ile
			275					280					285			
60	Leu	Leu	Val	Leu	Ile	Gly	Ser	Ile	Ile	Asn	Asn	Ile	Ile	Arg	Arg	His
	290						295					300				
65	Phe	Ser	Ser	Ser	Arg	Arg	Ile	Tyr	Arg	Pro	Lys	Gly	Asn	Ser	Glu	Ser
	305					310					315					320

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

Pro Leu Pro Lys Lys Pro Asn Arg Gln Lys Arg Ser Ser Thr Ile Gln
 340 345 350

Arg Glu Thr Ser Leu Glu Thr Ile Lys Glu Glu Val
 355 360

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 57:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 1569 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 1566

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 57:

ATG TTT CGT TTA TTT TTT TTA ATC GCG TCT ACA TTA TGT TCG GTA AGA 48
 Met Phe Arg Leu Phe Phe Leu Ile Ala Ser Thr Leu Cys Ser Val Arg
 1 5 10 15

TTT GGT TTT TCA ACA ATT CGT AAT GTT ATT GTT TCT GAA AAA TCT GGA 96
 Phe Gly Phe Ser Thr Ile Arg Asn Val Ile Val Ser Glu Lys Ser Gly
 20 25 30

TTT GTA ATT GAT GGT TAT AGT ACT AAC CCA CCA TTT AAT GAG ACT AAA 144
 Phe Val Ile Asp Gly Tyr Ser Thr Asn Pro Pro Phe Asn Glu Thr Lys
 35 40 45

AAA TTT ACT AGA GGA TGG GTA TTT TTA CAA ACC CCC CCT TCT TAT TGT 192
 Lys Phe Thr Arg Gly Trp Val Phe Leu Gln Thr Pro Pro Ser Tyr Cys
 50 55 60

AAA GAT GGG ATA TCA ATA TCT AAT ATA TGC ATT GAA CGT AAT ATT TGT 240
 Lys Asp Gly Ile Ser Ile Ser Asn Ile Cys Ile Glu Arg Asn Ile Cys
 65 70 75 80

GAA GAA GAT ATT TTT TTG AAT AAA CGA TGT ACA ATT AAA ACT ATT AAT 288
 Glu Glu Asp Ile Phe Leu Asn Lys Arg Cys Thr Ile Lys Thr Ile Asn
 85 90 95

TAT CCC TTA GCT GTA GCA GAT TTT GAG ATT AGT AAT AAT ACT ATT AAA 336
 Tyr Pro Leu Ala Val Ala Asp Phe Glu Ile Ser Asn Asn Thr Ile Lys
 100 105 110

AAA ATA AAT GAT GTT TAT TTT GTT AAT GAT AGT GTT TTT CCA ATA ATA 384
 Lys Ile Asn Asp Val Tyr Phe Val Asn Asp Ser Val Phe Pro Ile Ile
 115 120 125

ACT ACA AAT AAA AGT GGT ATC CAT ATC ACA AAT GTG ACT ATA AAT AAT 432
 Thr Thr Asn Lys Ser Gly Ile His Ile Thr Asn Val Thr Ile Asn Asn
 130 135 140

ES 2 281 098 T3

	TCT	GGA	ATT	TAT	ACA	TTG	TAT	GAA	AAT	AAT	GAT	AAG	TGG	AGT	CAT	CAA	480
	Ser	Gly	Ile	Tyr	Thr	Leu	Tyr	Glu	Asn	Asn	Asp	Lys	Trp	Ser	His	Gln	
	145					150					155					160	
5	TCA	AAA	ATC	TTG	GTA	ACT	ATA	AAG	AAA	AAA	GAA	ACA	GTA	ATT	ACT	AAA	528
	Ser	Lys	Ile	Leu	Val	Thr	Ile	Lys	Lys	Lys	Glu	Thr	Val	Ile	Thr	Lys	
					165					170						175	
10	CCT	AAA	GTA	TAT	ATA	AAA	AAA	CAT	GGT	GGA	TTT	TTT	CAT	GTA	AAA	AAT	576
	Pro	Lys	Val	Tyr	Ile	Lys	Lys	His	Gly	Gly	Phe	Phe	His	Val	Lys	Asn	
				180					185					190			
15	TAT	CAC	TCT	CAT	GTA	TTT	GTA	CCA	AAT	GAT	TCA	TTT	AAA	ATT	GAA	CTT	624
	Tyr	His	Ser	His	Val	Phe	Val	Pro	Asn	Asp	Ser	Phe	Lys	Ile	Glu	Leu	
			195					200					205				
20	AAT	CTT	GAA	TCG	GAA	ATT	TAT	GAT	TCT	GAA	TTT	TCA	GCA	AGT	ATT	GAT	672
	Asn	Leu	Glu	Ser	Glu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Glu	Phe	Ser	Ala	Ser	Ile	Asp	
		210					215					220					
25	TGG	TAT	TAT	ATG	AAA	ACT	AGC	TCG	GAA	TGT	TCA	GTG	TTT	CAT	ATA	TAT	720
	Trp	Tyr	Tyr	Met	Lys	Thr	Ser	Ser	Glu	Cys	Ser	Val	Phe	His	Ile	Tyr	
	225					230					235					240	
30	GAA	ACT	TGT	ATA	TTT	CAC	CCT	CAT	GCA	AAC	TCT	TGT	TTG	AAT	CCA	ATA	768
	Glu	Thr	Cys	Ile	Phe	His	Pro	His	Ala	Asn	Ser	Cys	Leu	Asn	Pro	Ile	
					245					250					255		
35	AAC	CCA	TTG	TGT	AGT	TTT	ACT	TCC	CCT	TTG	AGG	GCA	ACA	TCA	CTA	ATT	816
	Asn	Pro	Leu	Cys	Ser	Phe	Thr	Ser	Pro	Leu	Arg	Ala	Thr	Ser	Leu	Ile	
				260					265					270			
40	AAT	AGA	TTT	TAT	TTT	AGA	TGT	AAA	CCT	GAA	GGT	AAA	AAC	TGG	ACA	ACT	864
	Asn	Arg	Phe	Tyr	Phe	Arg	Cys	Lys	Pro	Glu	Gly	Lys	Asn	Trp	Thr	Thr	
			275					280					285				
45	GAT	TGT	ATA	AAC	ACC	TTT	TCT	ATT	AAT	GCA	GAT	AAA	CAT	ATT	AAA	CAG	912
	Asp	Cys	Ile	Asn	Thr	Phe	Ser	Ile	Asn	Ala	Asp	Lys	His	Ile	Lys	Gln	
		290					295					300					
50	CAT	TCA	AAT	AAT	GTA	GAT	TTG	ATT	TTT	TTA	AAT	ACT	CCA	ACT	AAT	GCA	960
	His	Ser	Asn	Asn	Val	Asp	Leu	Ile	Phe	Leu	Asn	Thr	Pro	Thr	Asn	Ala	
						310					315					320	
55	TCT	GGT	TTG	TAT	GTT	TTT	ATT	CTT	AAG	TAT	AAT	GGT	CAT	CCA	GAG	GCT	1008
	Ser	Gly	Leu	Tyr	Val	Phe	Ile	Leu	Lys	Tyr	Asn	Gly	His	Pro	Glu	Ala	
					325					330					335		
60	TGG	ACA	TAT	ACT	TTG	GTT	TCA	ACG	GTT	AAA	AAT	TTT	ATG	AAT	GTA	ATT	1056
	Trp	Thr	Tyr	Thr	Leu	Val	Ser	Thr	Val	Lys	Asn	Phe	Met	Asn	Val	Ile	
					340				345					350			
65	AAG	GAT	ATG	ACA	CGC	CCC	CTT	TTG	TCA	AAT	AAT	AAA	ATG	AAA	AAA	CCT	1104
	Lys	Asp	Met	Thr	Arg	Pro	Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Met	Lys	Lys	Pro	
							360						365				
70	GAG	CAT	TCT	ACT	CAA	CCA	CCA	ACC	ATA	ACC	AAC	ATA	ACA	CCT	GGC	TTT	1152
	Glu	His	Ser	Thr	Gln	Pro	Pro	Thr	Ile	Thr	Asn	Ile	Thr	Pro	Gly	Phe	
					370			375					380				

ES 2 281 098 T3

5	AAA TCT AAA AAT TGG GTA GAT AAA TAT ATA ATT TCA GTA GCG GTG GTT Lys Ser Lys Asn Trp Val Asp Lys Tyr Ile Ile Ser Val Ala Val Val 385 390 395 400	1200
10	TCT TGT ATT ACT ATT GTT ATA TTG ATT GTG GTA ATA ACC TTT TGT GTT Ser Cys Ile Thr Ile Val Ile Leu Ile Val Val Ile Thr Phe Cys Val 405 410 415	1248
15	CAT CAA TGT ATC GGT TTA AAT CGT AAA CCA TAT GAA ATT ATA AAC CCA His Gln Cys Ile Gly Leu Asn Arg Lys Pro Tyr Glu Ile Ile Asn Pro 420 425 430	1296
20	TTT AAT ACA GCT TAT AAA AGT ATA CCT ACA AAT GAA AAA AAT ATT CTT Phe Asn Thr Ala Tyr Lys Ser Ile Pro Thr Asn Glu Lys Asn Ile Leu 435 440 445	1344
25	CAT TTT GCT GAA GTA ACA GAA TCT GAT TAT TCC TCC GAC GAA TCC TTC His Phe Ala Glu Val Thr Glu Ser Asp Tyr Ser Ser Asp Glu Ser Phe 450 455 460	1392
30	GAC AGT GAC TCA GAA GAG CTA AAT CAA CGA GGT GAA ACA ATA CAA CAA Asp Ser Asp Ser Glu Glu Leu Asn Gln Arg Gly Glu Thr Ile Gln Gln 465 470 475 480	1440
35	GGG AAA AAG GAA CAA TCT GGA TAT ACT ATT TGG TTT AAT GAA GAT TTA Gly Lys Lys Glu Gln Ser Gly Tyr Thr Ile Trp Phe Asn Glu Asp Leu 485 490 495	1488
40	GAA GAA TCC GTC TCC AAA AAA CTT AAC CAA CCA AAC TAT TCA AAA ATA Glu Glu Ser Val Ser Lys Lys Leu Asn Gln Pro Asn Tyr Ser Lys Ile 500 505 510	1536
45	ATT AAT AGC TTA AAA TCA ATC CAG AAT GAA TAA Ile Asn Ser Leu Lys Ser Ile Gln Asn Glu 515 520	1569

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 58:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 522 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 58:

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

ES 2 281 098 T3

	Lys	Asp	Gly	Ile	Ser	Ile	Ser	Asn	Ile	Cys	Ile	Glu	Arg	Asn	Ile	Cys	65	70	75	80
5	Glu	Glu	Asp	Ile	Phe	Leu	Asn	Lys	Arg	Cys	Thr	Ile	Lys	Thr	Ile	Asn	85	90	95	
10	Tyr	Pro	Leu	Ala	Val	Ala	Asp	Phe	Glu	Ile	Ser	Asn	Asn	Thr	Ile	Lys	100	105	110	
	Lys	Ile	Asn	Asp	Val	Tyr	Phe	Val	Asn	Asp	Ser	Val	Phe	Pro	Ile	Ile	115	120	125	
15	Thr	Thr	Asn	Lys	Ser	Gly	Ile	His	Ile	Thr	Asn	Val	Thr	Ile	Asn	Asn	130	135	140	
20	Ser	Gly	Ile	Tyr	Thr	Leu	Tyr	Glu	Asn	Asn	Asp	Lys	Trp	Ser	His	Gln	145	150	155	160
	Ser	Lys	Ile	Leu	Val	Thr	Ile	Lys	Lys	Lys	Glu	Thr	Val	Ile	Thr	Lys	165	170	175	
25	Pro	Lys	Val	Tyr	Ile	Lys	Lys	His	Gly	Gly	Phe	Phe	His	Val	Lys	Asn	180	185	190	
	Tyr	His	Ser	His	Val	Phe	Val	Pro	Asn	Asp	Ser	Phe	Lys	Ile	Glu	Leu	195	200	205	
30	Asn	Leu	Glu	Ser	Glu	Ile	Tyr	Asp	Ser	Glu	Phe	Ser	Ala	Ser	Ile	Asp	210	215	220	
35	Trp	Tyr	Tyr	Met	Lys	Thr	Ser	Ser	Glu	Cys	Ser	Val	Phe	His	Ile	Tyr	225	230	235	240
	Glu	Thr	Cys	Ile	Phe	His	Pro	His	Ala	Asn	Ser	Cys	Leu	Asn	Pro	Ile	245	250	255	
40	Asn	Pro	Leu	Cys	Ser	Phe	Thr	Ser	Pro	Leu	Arg	Ala	Thr	Ser	Leu	Ile	260	265	270	
45	Asn	Arg	Phe	Tyr	Phe	Arg	Cys	Lys	Pro	Glu	Gly	Lys	Asn	Trp	Thr	Thr	275	280	285	
	Asp	Cys	Ile	Asn	Thr	Phe	Ser	Ile	Asn	Ala	Asp	Lys	His	Ile	Lys	Gln	290	295	300	
50	His	Ser	Asn	Asn	Val	Asp	Leu	Ile	Phe	Leu	Asn	Thr	Pro	Thr	Asn	Ala	305	310	315	320
55	Ser	Gly	Leu	Tyr	Val	Phe	Ile	Leu	Lys	Tyr	Asn	Gly	His	Pro	Glu	Ala	325	330	335	
	Trp	Thr	Tyr	Thr	Leu	Val	Ser	Thr	Val	Lys	Asn	Phe	Met	Asn	Val	Ile	340	345	350	
60	Lys	Asp	Met	Thr	Arg	Pro	Leu	Leu	Ser	Asn	Asn	Lys	Met	Lys	Lys	Pro	355	360	365	
65	Glu	His	Ser	Thr	Gln	Pro	Pro	Thr	Ile	Thr	Asn	Ile	Thr	Pro	Gly	Phe	370	375	380	

ES 2 281 098 T3

Lys Ser Lys Asn Trp Val Asp Lys Tyr Ile Ile Ser Val Ala Val Val
 385 390 395 400
 Ser Cys Ile Thr Ile Val Ile Leu Ile Val Val Ile Thr Phe Cys Val
 405 410 415
 His Gln Cys Ile Gly Leu Asn Arg Lys Pro Tyr Glu Ile Ile Asn Pro
 420 425 430
 Phe Asn Thr Ala Tyr Lys Ser Ile Pro Thr Asn Glu Lys Asn Ile Leu
 435 440 445
 His Phe Ala Glu Val Thr Glu Ser Asp Tyr Ser Ser Asp Glu Ser Phe
 450 455 460
 Asp Ser Asp Ser Glu Glu Leu Asn Gln Arg Gly Glu Thr Ile Gln Gln
 465 470 475 480
 Gly Lys Lys Glu Gln Ser Gly Tyr Thr Ile Trp Phe Asn Glu Asp Leu
 485 490 495
 Glu Glu Ser Val Ser Lys Lys Leu Asn Gln Pro Asn Tyr Ser Lys Ile
 500 505 510
 Ile Asn Ser Leu Lys Ser Ile Gln Asn Glu
 515 520

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 59:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 237 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 234

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 59:

ATG AAT AAA TCT AAA CTC TCA TTT AAA GAA AAA AAC GCT ATA TAT GAA 48
 Met Asn Lys Ser Lys Leu Ser Phe Lys Glu Lys Asn Ala Ile Tyr Glu
 1 5 10 15
 TTT AAA AAT ATT TTA TCA AAC ACT TCA TTG TCA ACT TTT OCT GTA TTA 96
 Phe Lys Asn Ile Leu Ser Asn Thr Ser Leu Ser Thr Phe Pro Val Leu
 20 25 30
 TCG TTT AAT GAG GAG CCA AAA TCC AGA TTT TTT AAA ATG TTT AAA AAT 144
 Ser Phe Asn Glu Glu Pro Lys Ser Arg Phe Phe Lys Met Phe Lys Asn
 35 40 45
 ATT TTA CTG GAA AAA ATA AAA AAA ACT TCA ATG GAT TAT TTA ATT TAT 192
 Ile Leu Leu Glu Lys Ile Lys Lys Thr Ser Met Asp Tyr Leu Ile Tyr
 50 55 60
 TGT ACT CTA AAA ATC TCA CTT TCA TTT ATA CTT TAT AAT AAA 234
 Cys Thr Leu Lys Ile Ser Leu Ser Phe Ile Leu Tyr Asn Lys
 65 70 75
 TAA 237

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 60:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 78 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 60:

```

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

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 61:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 360 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: CDS
- (B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 357

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 61:

ES 2 281 098 T3

	ATG GCT TTA CCA GAT AAC GTT TTT AGT ATT ATT AAT GAA AAT TAT ATC	48
	Met Ala Leu Pro Asp Asn Val Phe Ser Ile Ile Asn Glu Asn Tyr Ile	
	1 5 10 15	
5	GAT GGA ATT TTA ACT ATG AAA ATG GGT GAA GAA ATA GAA AGC TCA TCA	96
	Asp Gly Ile Leu Thr Met Lys Met Gly Glu Glu Ile Glu Ser Ser Ser	
	20 25 30	
10	CCA TTA AAT GAA ACA AAT GTT AAT ATA GAT CAA CAT ACA ATA GAT ATT	144
	Pro Leu Asn Glu Thr Asn Val Asn Ile Asp Gln His Thr Ile Asp Ile	
	35 40 45	
15	TTT GAT TAC GAT TCA GAT AAT GGA TGT TAT TAT AGT GAA AGA GAT AAT	192
	Phe Asp Tyr Asp Ser Asp Asn Gly Cys Tyr Tyr Ser Glu Arg Asp Asn	
	50 55 60	
20	GAA ACC GCA ACT CTT TTT TTA AAA CGT GTT GGT TAT AGA GAA ACC TCA	240
	Glu Thr Ala Thr Leu Phe Leu Lys Arg Val Gly Tyr Arg Glu Thr Ser	
	65 70 75 80	
25	AAA AAG CGT AAA CGG ATT TGT GGA TTT ATT GTT TTA GCA ATT TTT ATG	288
	Lys Lys Arg Lys Arg Ile Cys Gly Phe Ile Val Leu Ala Ile Phe Met	
	85 90 95	
30	GTT ATT ATA TTA TGT TTT TTA TCA ATA ATT TTG GGA GTT TTT ATA GCG	336
	Val Ile Ile Leu Cys Phe Leu Ser Ile Ile Leu Gly Val Phe Ile Ala	
	100 105 110	
35	CCT CAT ATT TAT AAA GGC CTA TAG	360
	Pro His Ile Tyr Lys Gly Leu	
	115	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 62:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 119 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 62:

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

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 63:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 2044 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 63:

```

15  AAATTTACTA GAACAGAACC TGGATCTGGT GTTATTTTTC CCAGTAAGCC TATATCCCTT      60
    CAGTAATACC CCAAAAACAC CAAAATTTCC ATGGTATGGA GCCACTCATT TGTATAACAA      120
    AAATGTTTTT TGTGAAGCTG TACGTCGATG TGCTTCTAAA CATGCTATAG AAGCCGCATC      180
20  ATCTATTTGG GATTTAAATC CACCACAGTC AAATGAAGAA TTGGAAGAGT TTCTAACTAA      240
    AGCGGTTATT CGCATAACCA TATCTGAGGG ACTAGGTATT TAAAAAAGT CAAATACCCC      300
    ATTTAGCTGT GGTCAAAAAA CTGCTGATGA TGTTAAATTT AAGTCTCACT CCTCACGTAG      360
25  GAGTAAGAGT CAGTCAAGAA GTAGACACAG TCGGGGTGAT TTCGACGACA GTAGTGATTA      420
    AAGTTTGTTA CACCCACTAA TTTAAATAAA TAAAAAATTT ATATTTAAAG CTATTTGTCT      480
    GTCTTTTTTT GTTATATATA TTCTTGCTTA GTGAGAGTAT AACTATTTT GTTTTTAAAA      540
30  ATGGAATTTA ACATAGAAGA CTTTGATGAA TCGTTGCTAG GGGCTGTTGG ATACTCTAAT      600
    AATTTTAAAG GTAAGCAAAG CCTTCCGATT AAGGCTTCTA GTCCATCATC GTTAATTAAA      660
35  AATCTTTTAG ATGAATTAAA TTTTCCGGAA GGTCTTAGTT TATTATCTTC TATGGAAAAA      720
    TGAATGAGG ATTTATTTTC CTGCATCCCA AGATTTTGGG AAATCTACAT TGAAATTCCT      780
    ATTTTATCAA CATCTGTCGA TGAGGTTATT AAAAATTTGG ATAATTCTTT AAATTATGAT      840
40  GATGTAATCG ATTTTCAGGT CCATGGACCT GAAACATTC CAAAAACCCC ATTATTGGAA      900
    GAGGAATTGG AAAATTATGT AACATCTGTT CAAAAGTATT TTTTATCTGA ACTTAAAGCT      960
    AGAGAAGTTA CATATTCATT TCTACTCACT AAATATTGTA AAGCGCTTTT GTTATATCTT      1020
45  CGCTATAATA CAAAATCATC GATTAAGGGT AATAAGGACA TAAATGCATT TCACCAAAAA      1080
    TTTAAACAAA ATGTGCGGGA ACGTTATTAT AGAGAGGTTG CAAATATAGC ACGATTGTTA      1140
    TATTTACATC TGTATTTATC AGTAACTAGG GAAGTGTCTT GGAAACTACA TGCCGATCAA      1200
50  GTATTACTCC AAAGTGTTTT TGTTTCATTG TCTTATCTTT GGAGCCACCG ACGACAGTTT      1260
    GAGTGTATAT TTCATCCAAT TTTATTTAAT CATGGTATTG TGAATTTGGA AAATAACCCCT      1320
55  TTGACATTTA AGGAACTACA AAAAATAAAT TATAGACGTC ATATTCTTGG TTTACCATG      1380
    ATTAGAGCTG GATTGGTAGA AGAAGATAAT CAACCTTTAA TGATACCTCC AGAGTTTTTC      1440
    AGTAACTAC CTCCAACAAT AGGATTTTAA ACTCAACAAA TTAGAGCCAA AATGGAAGCT      1500
60  TATTCAGACA ACCATCCTGT AACACCAAAA TTTCTCGTA TTGAACATTC ATATGCTAAA      1560
    CCTATAGATC CTATTAACCTA TGGAAGTACA ATAGAAGCTA TGATGGACCC ACCATCACCA      1620

```

ES 2 281 098 T3

	AGCGCTATTT TACCAGGAGA TCCAAATCCT GAAATTAATG TTAAGGTAA AAGCACTGTT	1680
	TCATCCTTTC AAATTCCACC TAATATTACC TTGGAAGAAC TGGAGTCAGG TGAATATAAT	1740
5	TTATTTACAG ATGGTGTTAC CTACAATGAT ATACCTGAAA ATGAGTTAAA TAAAATGTTT	1800
	CAATTATAAT TTTTTTTTAA TTTTTTCCAT TTAAAACGTT AGTATATAAT ATGAGGTTAT	1860
	ATTAATCAAT AACACCAATA TATTGGGGAA TTGCCACTAA GATACACGTG AGTGGTACTT	1920
10	TTGTAGTTAG TGGGTATAAA TAAGGTGGGG TAAGGTGGGG TTCAAATCAT TTTTATTAC	1980
	TCAGTGTTTG CTTAAGAAAT TATATATTTA ATATATTTAC TATGGAAAGA GACCATGGTT	2040
15	TTGC	2044

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 64:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 2044 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) CADENA: única
 - 25 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 64:

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 281 098 T3

	GCAAAACCAT	GGTCTCTTTC	CATAGTAAAT	ATATTAAATA	TATAATTTCT	TAAGCAAACA	60
	CTGAGTAATA	AAAAATGATT	TGAACCCAC	CTTACCCAC	CTTATTTATA	CCCACTAACT	120
5	ACAAAAGTAC	CACCTCACGTG	TATCTTAGTG	GCAATTCCCC	AATATATTGG	TGTTATTGAT	180
	TAATATAACC	TCATATTATA	TACTAACGTT	TTAAATGGAA	AAAATTAAAA	AAAAATTATA	240
	ATTGAAACAT	TTTATTTAAC	TCATTTTCAG	GTATATCATT	GTAGGTAACA	CCATCTGTAA	300
10	ATAAATTATA	TTCACCTGAC	TCCAGTTCTT	CCAAGGTAAT	ATTAGGTGGA	ATTTGAAAGG	360
	ATGAAACAGT	GCTTTTAAAC	TTAACATTAA	TTTCAGGATT	TGGATCTCCT	GGTAAATAG	420
	CGCTTGGTGA	TGGTGGGTCC	ATCATAGCTT	CTATTGTAGT	TCCATAGTTA	ATAGGATCTA	480
15	TAGGTTTAGC	ATATGAATGT	TCAATACGAG	GAAATTTTGG	TGTTACAGGA	TGGTTGTCTG	540
	AATAAGCTTC	CATTTTGGCT	CTAATTTGTT	GAGTTAAAAA	TCCTATTGTT	CGAGGTAGTT	600
	TACTGGAAA	CTCTGGAGGT	ATCATTAAAG	GTTGATTATC	TTCTTCTACC	AATCCAGCTC	660
20	TAATCAATGG	TAAACCAAGA	ATATGACGTC	TATAATTTAT	TTTTTGTAGT	TCCTTAAATG	720
	TCAAAGGGTT	ATTTTCCAAA	TTCACAATAC	CATGATTAAA	TAAAATTGGA	TGAAATATAC	780
	ACTCAAACCTG	TCGTCGGTGG	CTCCAAGAAT	AAGACAATGA	AACAAAAACA	CTTTGGAGTA	840
25	ATACTTGATC	GGCATGTAGT	TTCCAAGACA	CTTCCCTAGT	TACTGATAAA	TACAGATGTA	900
	AATATAACAA	TCGTGCTATA	TTTGCAACCT	CTCTATAATA	ACGTTCCCGC	ACATTTTGTT	960
30	TAAATTTTGT	GTGAAATGCA	TTTATGTCCT	TATTACCCTT	AATCGATGAT	TTTGTATTAT	1020
	AGCGAAGATA	TAACAAAAGC	GCTTTACAAT	ATTTAGTGAG	TAGAAATGAA	TATGTAACCT	1080
	CTCTAGCTTT	AAGTTCAGAT	AAAAAATACT	TTTGAACAGA	TGTTACATAA	TTTTCCAATT	1140
35	CCTCTTCCAA	TAATGGGGTT	TTTGGAATATG	TTTCAGGTCC	ATGGACCTGA	AAATCGATTA	1200
	CATCATCATA	ATTTAAAGAA	TTATCCAAAT	TTTTAATAAC	CTCATCGACA	GATGTTGATA	1260
	AAATAGAATT	TTCAATGTAG	ATTTCCAAAA	ATCTTGGGAT	GCAGGAAAAT	AAATCCTCAT	1320
40	TCCATTTTTC	CATAGAAGAT	AATAAACTAG	GACCTTCCGG	AAAATTTAAT	TCATCTAAAA	1380
	GATTTTAAAT	TAACGATGAT	GGACTAGAAG	CCTTAATCGG	AAGGCTTTGC	TTACCTTTAA	1440
45	AATTATTAGA	GTATCCAACA	GCCCCTAGCA	ACGATTTCATC	AAAGTCTTCT	ATGTTAAATT	1500
	CCATTTTAA	AAACAAAATA	GTTTATACTC	TCACTAAGCA	AGAATATATA	TAACAAAAAA	1560
	AGACAGACAA	ATAGCTTTAA	ATATAAATTT	TTTATTTATT	TAAATTAGTG	GGTGTAAACA	1620
50	ACTTTAATCA	CTACTGTCGT	CGAAATCACC	CCGACTGTGT	CTACTTCTTG	ACTGACTCTT	1680
	ACTCCTACGT	GAGGAGTGAG	ACTTAAATTT	AACATCATCA	GCAGTTTTTT	GACCACAGCT	1740
	AAATGGGGTA	TTTGCAGTTT	TTAAAATACC	TAGTCCCTCA	GATATGGTTA	TGCGAATAAC	1800
55	CGCTTTAGTT	AGAAACTTTT	CCAATTCTTC	ATTTGACTGT	GGTGGATTTA	AATCCCAAAT	1860
	AGATGATGCG	GCTTCTATAG	CATGTTTAGA	AGCACATCGA	CGTACAGCTT	CACAAAAAAC	1920
	ATTTTTGTTA	TACAAATGAG	TGGCTCCATA	CCATGGAAAT	TTTGGTGTTT	TTGGGGTATT	1980
60	ACTGAAGGGA	TATAGGCTTA	CTGGAAAAAA	TAACACCAGA	TCCAGGTTCT	GTTCTAGTAA	2040
	ATTT						2044

65

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 65:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 420 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 417

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 65:

20	AAT TTA CTA GAA CAG AAC CTG GAT CTG GTG TTA TTT TTT CCA GTA AGC	48
	Asn Leu Leu Glu Gln Asn Leu Asp Leu Val Leu Phe Phe Pro Val Ser	
	1 5 10 15	
25	CTA TAT CCC TTC AGT AAT ACC CCA AAA ACA CCA AAA TTT CCA TGG TAT	96
	Leu Tyr Pro Phe Ser Asn Thr Pro Lys Thr Pro Lys Phe Pro Trp Tyr	
	20 25 30	
30	GGA GCC ACT CAT TTG TAT AAC AAA AAT GTT TTT TGT GAA GCT GTA CGT	144
	Gly Ala Thr His Leu Tyr Asn Lys Asn Val Phe Cys Glu Ala Val Arg	
	35 40 45	
35	CGA TGT GCT TCT AAA CAT GCT ATA GAA GCC GCA TCA TCT ATT TGG GAT	192
	Arg Cys Ala Ser Lys His Ala Ile Glu Ala Ala Ser Ser Ile Trp Asp	
	50 55 60	
40	TTA AAT CCA CCA CAG TCA AAT GAA GAA TTG GAA AAG TTT CTA ACT AAA	240
	Leu Asn Pro Pro Gln Ser Asn Glu Glu Leu Lys Phe Leu Thr Lys	
	65 70 75 80	
45	GCG GTT ATT CGC ATA ACC ATA TCT GAG GGA CTA GGT ATT TTA AAA ACT	288
	Ala Val Ile Arg Ile Thr Ile Ser Glu Gly Leu Gly Ile Leu Lys Thr	
	85 90 95	
50	GCA AAT ACC CCA TTT AGC TGT GGT CAA AAA ACT GCT GAT GAT GTT AAA	336
	Ala Asn Thr Pro Phe Ser Cys Gly Gln Lys Thr Ala Asp Asp Val Lys	
	100 105 110	
55	TTT AAG TCT CAC TCC TCA CGT AGG AGT AAG AGT CAG TCA AGA AGT AGA	384
	Phe Lys Ser His Ser Ser Arg Arg Ser Lys Ser Gln Ser Arg Ser Arg	
	115 120 125	
60	CAC AGT CGG GGT GAT TTC GAC GAC AGT AGT GAT TAA	420
	His Ser Arg Gly Asp Phe Asp Asp Ser Ser Asp	
	130 135	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 66:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 139 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 66:

ES 2 281 098 T3

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

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 67:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 1269 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 1266

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 67:

ATG GAA TTT AAC ATA GAA GAC TTT GAT GAA TCG TTG CTA GGG GCT GTT	48
Met Glu Phe Asn Ile Glu Asp Phe Asp Glu Ser Leu Leu Gly Ala Val	
1 5 10 15	
GGA TAC TCT AAT AAT TTT AAA GGT AAG CAA AGC CTT CCG ATT AAG GCT	96
Gly Tyr Ser Asn Asn Phe Lys Gly Lys Gln Ser Leu Pro Ile Lys Ala	
20 25 30	
TCT AGT CCA TCA TCG TTA ATT AAA AAT CTT TTA GAT GAA TTA AAT TTT	144
Ser Ser Pro Ser Ser Leu Ile Lys Asn Leu Leu Asp Glu Leu Asn Phe	
35 40 45	
CCG GAA GGT CCT AGT TTA TTA TCT TCT ATG GAA AAA TGG AAT GAG GAT	192
Pro Glu Gly Pro Ser Leu Leu Ser Ser Met Glu Lys Trp Asn Glu Asp	
50 55 60	
TTA TTT TCC TGC ATC CCA AGA TTT TTG GAA ATC TAC ATT GAA AAT TCT	240
Leu Phe Ser Cys Ile Pro Arg Phe Leu Glu Ile Tyr Ile Glu Asn Ser	
65 70 75 80	
ATT TTA TCA ACA TCT GTC GAT GAG GTT ATT AAA AAT TTG GAT AAT TCT	288
Ile Leu Ser Thr Ser Val Asp Glu Val Ile Lys Asn Leu Asp Asn Ser	
85 90 95	
TTA AAT TAT GAT GAT GTA ATC GAT TTT CAG GTC CAT GGA CCT GAA ACA	336
Leu Asn Tyr Asp Asp Val Ile Asp Phe Gln Val His Gly Pro Glu Thr	
100 105 110	
TTT CCA AAA ACC CCA TTA TTG GAA GAG GAA TTG GAA AAT TAT GTA ACA	384
Phe Pro Lys Thr Pro Leu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Asn Tyr Val Thr	
115 120 125	

ES 2 281 098 T3

	TCT	GTT	CAA	AAG	TAT	TTT	TTA	TCT	GAA	CTT	AAA	GCT	AGA	GAA	GTT	ACA	432
	Ser	Val	Gln	Lys	Tyr	Phe	Leu	Ser	Glu	Leu	Lys	Ala	Arg	Glu	Val	Thr	
		130					135					140					
5	TAT	TCA	TTT	CTA	CTC	ACT	AAA	TAT	TGT	AAA	GCG	CTT	TTG	TTA	TAT	CTT	480
	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Thr	Lys	Tyr	Cys	Lys	Ala	Leu	Leu	Leu	Tyr	Leu	
	145					150					155					160	
10	CGC	TAT	AAT	ACA	AAA	TCA	TCG	ATT	AAG	GGT	AAT	AAG	GAC	ATA	AAT	GCA	528
	Arg	Tyr	Asn	Thr	Lys	Ser	Ser	Ile	Lys	Gly	Asn	Lys	Asp	Ile	Asn	Ala	
					165					170					175		
15	TTT	CAC	CAA	AAA	TTT	AAA	CAA	AAT	GTG	CGG	GAA	CGT	TAT	TAT	AGA	GAG	576
	Phe	His	Gln	Lys	Phe	Lys	Gln	Asn	Val	Arg	Glu	Arg	Tyr	Tyr	Arg	Glu	
				180					185					190			
	GTT	GCA	AAT	ATA	GCA	CGA	TTG	TTA	TAT	TTA	CAT	CTG	TAT	TTA	TCA	GTA	624
	Val	Ala	Asn	Ile	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	Leu	His	Leu	Tyr	Leu	Ser	Val	
			195				200						205				
20	ACT	AGG	GAA	GTG	TCT	TGG	AAA	CTA	CAT	GCC	GAT	CAA	GTA	TTA	CTC	CAA	672
	Thr	Arg	Glu	Val	Ser	Trp	Lys	Leu	His	Ala	Asp	Gln	Val	Leu	Leu	Gln	
		210					215					220					
25	AGT	GTT	TTT	GTT	TCA	TTG	TCT	TAT	TCT	TGG	AGC	CAC	CGA	CGA	CAG	TTT	720
	Ser	Val	Phe	Val	Ser	Leu	Ser	Tyr	Ser	Trp	Ser	His	Arg	Arg	Gln	Phe	
		225				230					235					240	
30	GAG	TGT	ATA	TTT	CAT	CCA	ATT	TTA	TTT	AAT	CAT	GGT	ATT	GTG	AAT	TTG	768
	Glu	Cys	Ile	Phe	His	Pro	Ile	Leu	Phe	Asn	His	Gly	Ile	Val	Asn	Leu	
					245					250					255		
	GAA	AAT	AAC	CCT	TTG	ACA	TTT	AAG	GAA	CTA	CAA	AAA	ATA	AAT	TAT	AGA	816
	Glu	Asn	Asn	Pro	Leu	Thr	Phe	Lys	Glu	Leu	Gln	Lys	Ile	Asn	Tyr	Arg	
				260					265					270			
35	CGT	CAT	ATT	CTT	GGT	TTA	CCA	TTG	ATT	AGA	GCT	GGA	TTG	GTA	GAA	GAA	864
	Arg	His	Ile	Leu	Gly	Leu	Pro	Leu	Ile	Arg	Ala	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	
			275				280						285				
40	GAT	AAT	CAA	CCT	TTA	ATG	ATA	CCT	CCA	GAG	TTT	TCC	AGT	AAA	CTA	CCT	912
	Asp	Asn	Gln	Pro	Leu	Met	Ile	Pro	Pro	Glu	Phe	Ser	Ser	Lys	Leu	Pro	
		290					295					300					
45	CGA	ACA	ATA	GGA	TTT	TTA	ACT	CAA	CAA	ATT	AGA	GCC	AAA	ATG	GAA	GCT	960
	Arg	Thr	Ile	Gly	Phe	Leu	Thr	Gln	Gln	Ile	Arg	Ala	Lys	Met	Glu	Ala	
		305				310					315					320	
	TAT	TCA	GAC	AAC	CAT	CCT	GTA	ACA	CCA	AAA	TTT	CCT	CGT	ATT	GAA	CAT	1008
	Tyr	Ser	Asp	Asn	His	Pro	Val	Thr	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Ile	Glu	His	
					325					330					335		
50	TCA	TAT	GCT	AAA	CCT	ATA	GAT	CCT	ATT	AAC	TAT	GGA	ACT	ACA	ATA	GAA	1056
	Ser	Tyr	Ala	Lys	Pro	Ile	Asp	Pro	Ile	Asn	Tyr	Gly	Thr	Thr	Ile	Glu	
				340					345					350			
55	GCT	ATG	ATG	GAC	CCA	CCA	TCA	CCA	AGC	GCT	ATT	TTA	CCA	GGA	GAT	CCA	1104
	Ala	Met	Met	Asp	Pro	Pro	Ser	Pro	Ser	Ala	Ile	Leu	Pro	Gly	Asp	Pro	
			355					360					365				

ES 2 281 098 T3

	AAT CCT GAA ATT AAT GTT AAG GTT AAA AGC ACT GTT TCA TCC TTT CAA	1152
	Asn Pro Glu Ile Asn Val Lys Val Lys Ser Thr Val Ser Ser Phe Gln	
	370 375 380	
5	ATT CCA CCT AAT ATT ACC TTG GAA GAA CTG GAG TCA GGT GAA TAT AAT	1200
	Ile Pro Pro Asn Ile Thr Leu Glu Glu Leu Glu Ser Gly Glu Tyr Asn	
	385 390 395 400	
10	TTA TTT ACA GAT GGT GTT ACC TAC AAT GAT ATA CCT GAA AAT GAG TTA	1248
	Leu Phe Thr Asp Gly Val Thr Tyr Asn Asp Ile Pro Glu Asn Glu Leu	
	405 410 415	
15	AAT AAA ATG TTT CAA TTA TAA	1269
	Asn Lys Met Phe Gln Leu	
	420	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 68:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 422 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 68:

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

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

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 69:

- 55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 626 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 60 (C) CADENA: única
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
 - (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 - 65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 69:

ES 2 281 098 T3

	AAGCTTATTG TCCGTGCTTT GCTGATGGTT TCTGGAAGCTG TCTCCCCTAT TTTAAGATAC	60
	AATATAGAAG GAGTAAAATG TAAACTAAGT TCATGGAACC TTACAACCGC TGCCTTTTCT	120
5	ACCCCATCTA CTGTTAATGA AAAAATTAAT GATGTGGTTG AAACCACTTC AAACCCTTTG	180
	AGTAACTAA AAAAGAATTG TAATAGAGAA AAGGAACCTT CAAAATCAAA AAGTATAGTT	240
10	TCAGGAGGTG TTAGTGTTCA TGGATTAGAA CAAAGCTGTA GCTCTCATAC CTCCAATTTT	300
	CAGAAATGCC CAGATAAAAC CAAGTCATCA AATAAAAATG ATGCAAACAA ACGTGAGTCA	360
	AGGGGAAAAA GAAAGTCTGA ACCAATAGTA AATAGTTTTG GAGTCGCAA AGTTTCATCC	420
15	AACCCACCGC CATCAAAAAA GAGAGCATCA TCACAATCTA CCGGACCACT TGGACCAATG	480
	CCAGAAGAAG GACCGACCCC CAAGGGTGGT TTTAGAAGAA TACCTTCTGG GGATTGTCAT	540
	ACCCAGTTC CAAGGGACAT TGTAATCT ATCTACTGTT CACCAGAGAC TGTGAAAGAA	600
20	TTAACAGATC ATCCATTGTT TCCTGA	626

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 70:

- 25 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 626 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 30 (C) CADENA: única
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- 35 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 70:

	TCAGGAACA ATGGATGATC TGTTAATTCT TTCACAGTCT CTGGTGAACA GTAGATAGAT	60
	TTTACAATGT CCCTTGGAAC TGGGGTATGA CAATCCCCAG AAGGTATTCT TCTAAAACCA	120
40	CCCTTGGGGG TCGGTCCTTC TTCTGGCATT GGTCCAAGTG GTCCGGTAGA TTGTGATGAT	180
	GCTCTCTTTT TTGATGGCGG TGGGTTGGAT GAAACTTTTG CGACTCCAAA ACTATTTACT	240
45	ATTGGTTCAG ACTTCTTTT TCCCCTTGAC TCACGTTTGT TTGCATCATT TTTATTTGAT	300
	GACTTGTTTT TATCTGGGCA TTTCTGAAAA TTGGAGGTAT GAGAGCTACA GCTTTGTTCT	360
	AATCCATGAA CACTAACACC TCCTGAAACT ATACTTTTGT ATTTTGAAAG TTCCTTTTCT	420
50	CTATTACAAAT TCTTTTTTAG TTTACTCAAA GGGTTTGAAG TTGTTTCAAC CACATCATT	480
	ATTTTTTCAT TAACAGTAGA TGGGGTAGAA AAGGCAGCGG TTGTAAGGTT CCATGAACTT	540
	AGTTTACATT TTACTCCTTC TATATTGTAT CTAAAATAG GGGAGACAGT TCCAGAAACC	600
55	ATCAGCAAAG CACGGACAAT AAGCTT	626

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 71:

- 60 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 624 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 65 (C) CADENA: única
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 281 098 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 624

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 71:

10	AAG CTT ATT GTC CGT GCT TTG CTG ATG GTT TCT GGA ACT GTC TCC CCT	48
	Lys Leu Ile Val Arg Ala Leu Leu Met Val Ser Gly Thr Val Ser Pro	
	1 5 10 15	
15	ATT TTA AGA TAC AAT ATA GAA GGA GTA AAA TGT AAA CTA AGT TCA TCG	96
	Ile Leu Arg Tyr Asn Ile Glu Gly Val Lys Cys Lys Leu Ser Ser Trp	
	20 25 30	
20	AAC CTT ACA ACC GCT GCC TTT TCT ACC CCA TCT ACT GTT AAT GAA AAA	144
	Asn Leu Thr Thr Ala Ala Phe Ser Thr Pro Ser Thr Val Asn Glu Lys	
	35 40 45	
25	ATT AAT GAT GTG GTT GAA ACA ACT TCA AAC CCT TTG AGT AAA CTA AAA	192
	Ile Asn Asp Val Val Glu Thr Thr Ser Asn Pro Leu Ser Lys Leu Lys	
	50 55 60	
30	AAG AAT TGT AAT AGA GAA AAG GAA CTT TCA AAA TCA AAA AGT ATA GTT	240
	Lys Asn Cys Asn Arg Glu Lys Glu Leu Ser Lys Ser Lys Ser Ile Val	
	65 70 75 80	
35	TCA GGA GGT GTT AGT GTT CAT GGA TTA GAA CAA AGC TGT AGC TCT CAT	288
	Ser Gly Gly Val Ser Val His Gly Leu Glu Gln Ser Cys Ser Ser His	
	85 90 95	
40	ACC TCC AAT TTT CAG AAA TGC CCA GAT AAA ACC AAG TCA TCA AAT AAA	336
	Thr Ser Asn Phe Gln Lys Cys Pro Asp Lys Thr Lys Ser Ser Asn Lys	
	100 105 110	
45	AAT GAT GCA AAC AAA CGT GAG TCA AGG GGA AAA AGA AAG TCT GAA CCA	384
	Asn Asp Ala Asn Lys Arg Glu Ser Arg Gly Lys Arg Lys Ser Glu Pro	
	115 120 125	
50	ATA GTA AAT AGT TTT GGA GTC GCA AAA GTT TCA TCC AAC CCA CCG CCA	432
	Ile Val Asn Ser Phe Gly Val Ala Lys Val Ser Ser Asn Pro Pro Pro	
	130 135 140	
55	TCA AAA AAG AGA GCA TCA TCA CAA TCT ACC GGA CCA CTT GGA CCA ATG	480
	Ser Lys Lys Arg Ala Ser Ser Gln Ser Thr Gly Pro Leu Gly Pro Met	
	145 150 155 160	
60	CCA GAA GAA GGA CCG ACC CCC AAG GGT GGT TTT AGA AGA ATA CCT TCT	528
	Pro Glu Glu Gly Pro Thr Pro Lys Gly Gly Phe Arg Arg Ile Pro Ser	
	165 170 175	
65	GGG GAT TGT CAT ACC CCA GTT CCA AGG GAC ATT GTA AAA TCT ATC TAC	576
	Gly Asp Cys His Thr Pro Val Pro Arg Asp Ile Val Lys Ser Ile Tyr	
	180 185 190	
70	TGT TCA CCA GAG ACT GTG AAA GAA TTA ACA GAT CAT CCA TTG TTT CCT	624
	Cys Ser Pro Glu Thr Val Lys Glu Leu Thr Asp His Pro Leu Phe Pro	
	195 200 205	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 72:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 208 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

ES 2 281 098 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 72:

```

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

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 73:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 655 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 73:

ES 2 281 098 T3

	AAGCTTGACT TGTGATTAA AGTTAAAGAA TTGTTTAAACA AATTAACATT CTTAGGTCTT	60
	CCTCTAGGTC GTTTAATAAC AGGCTCATTT TTGTTGTCTG TAGAGTCATA CCTGTTTTCG	120
5	AGTTTGTGTT TAGAAGTCAT CATAACAAG AAGTAGTTTC AGTCAAACCG GTTTTTTGAG	180
	ATATACAACC AAGTGGTGGT GGAGGTAATA TAGGAGCTTC TGGTGAAAGC TGTGATGGAT	240
	AAAATAATCT GTCTATTATA TCAAAAATT TGGTTTTTAA ACCTTTGGGT GTATTTATTT	300
10	TCATAATATC ATCAGCCAAT CCCC GGAGAG CTATAAATGG ATTAACCCAA AATACATCAT	360
	TCGTTGATTT GAACCATAAA ATGATTTCTA TTGGGTTACA ATCCGTTCTT ATTATAATTC	420
15	CAGAAAGGTT TTTTATATCT TTATTTATTT TTTTATATAT ATTTTTTCT ATTTGATGAT	480
	TACGGCATGG TCCTTGAAGT AGTATATTAA TGTTGTTATA TTGATTTTTA CTCGACGGAA	540
	GCATGGTTAA AATATCTTTT ATATACGAAG AAACAATTAG AATTATTAAT GAATTTATTA	600
20	AACCCCATCT TCTAAAATTG TGGAGAATAT GAAAAATATT CCGTTTTATA TACAA	655

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 74:

- 25 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 655 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 30 (C) CADENA: única
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
- 35 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 74:

	TTGTATATAA AACGGAATAT TTTTCATATT CTCCACAATT TTAGAAGATG GGGTTTAATA	60
	AATTCATTAA TAATTCCTAAT TGTTTCTTCG TATATAAAAG ATATTTTAAC CATGCTTCOG	120
40	TCGAGTAAAA ATCAATATAA CAACATTAAT ATACTACTTC AAGGACCATG CCGTAATCAT	180
	CAATAGAAA AAAATATATA TAAAAAATA AATAAAGATA TAAAAAACCT TTCTGGAATT	240
45	ATAATAAGAA CGGATTGTAA CCCAATAGAA ATCATTTTAT GGTTCAAATC AACGAATGAT	300
	GTATTTTGGG TTAATCCATT TATAGCTCTC CGGGGATTGG CTGATGATAT TATGAAAATA	360
50	AATACACCCA AAGGTTTAAA AACCAAATTT TTTGATATAA TAGACAGATT ATTTTATCCA	420
	TCACAGCTTT CACCAGAAGC TCCTATATTA CCTCCACCAC CACTTGGTTG TATATCTCAA	480
	AAAACCGGTT TGA CTGAAAC TACTTCTTGT TTATGATGAC TTCTAAACAC AAATCTCGAAA	540
55	ACAGGTATGA CTCTACAGAC AACAAAAATG AGCCTGTTAT TAAACGACCT AGAGGAAGAC	600
	CTAAGAATGT TAATTTGTTA AACAAATCTT TAACTTTAAT CAAACAAGTCA AGCTT	655

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 75:

- 65 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 516 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) CADENA: única

ES 2 281 098 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 513

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 75:

TTG TAT ATA AAA CGG AAT ATT TTT CAT ATT CTC CAC AAT TTT AGA AGA	48
Leu Tyr Ile Lys Arg Asn Ile Phe His Ile Leu His Asn Phe Arg Arg	
1 5 10 15	
TGG GGT TTA ATA AAT TCA TTA ATA ATT CTA ATT GTT TCT TCG TAT ATA	96
Trp Gly Leu Ile Asn Ser Leu Ile Ile Leu Ile Val Ser Ser Tyr Ile	
20 25 30	
AAA GAT ATT TTA ACC ATG CTT CCG TCG AGT AAA AAT CAA TAT AAC AAC	144
Lys Asp Ile Leu Thr Met Leu Pro Ser Ser Lys Asn Gln Tyr Asn Asn	
35 40 45	
ATT AAT ATA CTA CTT CAA GGA CCA TGC CGT AAT CAT CAA ATA GAA AAA	192
Ile Asn Ile Leu Leu Gln Gly Pro Cys Arg Asn His Gln Ile Glu Lys	
50 55 60	
AAT ATA TAT AAA AAA ATA AAT AAA GAT ATA AAA AAC CTT TCT GGA ATT	240
Asn Ile Tyr Lys Lys Ile Asn Lys Asp Ile Lys Asn Leu Ser Gly Ile	
65 70 75 80	
ATA ATA AGA ACG GAT TGT AAC CCA ATA GAA ATC ATT TTA TGG TTC AAA	288
Ile Ile Arg Thr Asp Cys Asn Pro Ile Glu Ile Ile Leu Trp Phe Lys	
85 90 95	
TCA ACG AAT GAT GTA TTT TGG GTT AAT CCA TTT ATA GCT CTC CGG GGA	336
Ser Thr Asn Asp Val Phe Trp Val Asn Pro Phe Ile Ala Leu Arg Gly	
100 105 110	
TTG GCT GAT GAT ATT ATG AAA ATA AAT ACA CCC AAA GGT TTA AAA ACC	384
Leu Ala Asp Asp Ile Met Lys Ile Asn Thr Pro Lys Gly Leu Lys Thr	
115 120 125	
AAA TTT TTT GAT ATA ATA GAC AGA TTA TTT TAT CCA TCA CAG CTT TCA	432
Lys Phe Phe Asp Ile Ile Asp Arg Leu Phe Tyr Pro Ser Gln Leu Ser	
130 135 140	
CCA GAA GCT CCT ATA TTA CCT CCA CCA CCA CTT GGT TGT ATA TCT CAA	480
Pro Glu Ala Pro Ile Leu Pro Pro Pro Pro Leu Gly Cys Ile Ser Gln	
145 150 155 160	
AAA ACC GGT TTG ACT GAA ACT ACT TCT TGT TTA TGA	516
Lys Thr Gly Leu Thr Glu Thr Thr Ser Cys Leu	
165 170	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 76:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 171 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 76:

ES 2 281 098 T3

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

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 77:

- 40 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 1823 pares de bases
 (B) TIPO: ácido nucleico
 45 (C) CADENA: única
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)
 50 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 77:

55

60

65

ES 2 281 098 T3

	GCTTTGGACG AGATTTAGGC TGGGAAATTG TTAGTTGAGC ATATTGATTT TCGCATAGTT	60
	CATAAATATG GTCTTCGTCA TCATCATCAC AAACCTGATC ATACACATTT TTATACTCAA	120
5	AAGTTGGAAT AGTTCGTTTCG TAAATAGGAT TTTCCCTTTC AATTCGTTGA GATGACTTTC	180
	TTCTTACACC GTTTTGTCTC TTAATAGTAG CATATATCGG TTCATCTTCA TATGATGAAA	240
10	TACGACGGCT GGCCATAATT CTATAAATAA GAGAAGGTTA AAAATAAGTT GCTTAACTGG	300
	TTTAGGCAAC TAATAAAATA TCTCTAAAAC ATACCCCTT TTATATAAAT CTGTGGATTA	360
	GTTTCGGATT TCGAAACCCA CCTTCTTATT AGTGTTCAT CTGACGAAGT TCCCGACTAA	420
15	CCATTCTCAA ACAGGTTCTA TAAGAATAAC AAAATATCGC AACCCCTACT GTTACCAGGG	480
	ATATATAAAA CAAAATAGCG GAAGTTGAAG GCGTATTAAT ATTGATACCC CTAGCTGAAC	540
	AACTAGAGCT CCAAAACTGT CTCCTAGCTT CAGCTCTAGA ATAATCTAAA CGATCATCGT	600
20	CGAAGGCATA AACTGAAAAA ATAATGGATA GTAAAAATAC TATCTCCATT GCTTTGATTG	660
	AAAAACAAAA ACCTTTTAAT TGGACTATCA ACAAATATAA TGAAAGCCTT CTGATGACCA	720
	ACAACGAAGA AATAAACTTG ACTGAAATT TAAAAATAC GGGCACCTTT TATAGCAAGA	780
25	TAATTGACCT TGAAATCCGA ACTGCTACAT CTAGTCAATA TGCAGTCTTT GTTACACAAA	840
	TGTGTTCTGA TGACGAAAAT ATGAATAATA CAAATATTTT TGTTATTAAT GGTGTTATTG	900
30	ATTCTGGATA TAGAGGAATA GTTAAAGCGT TAGTTTATTA CCATCCAAC GTAGAAAAAT	960
	TAAATCCATA CGATCTTAAA ATTAACTTC CACTAATAGA ACTTAGTAAA GATTTAATAC	1020
	CACTATCACC TAGTTTACAT AGTTATAGTG AATTATATAA TTTTTTTAAT GTCTTTAATA	1080
35	AAAAACGTGA TGAAGATGCT GGTATGATA TACCATCTCC AAATTTAGTT CAAATAAAAC	1140
	CGGGATATAG TTACCTTTTT TGTCTTCCTA TTTTCAATT AGAAATGAAA AABCCACCAA	1200
	TCGCTTGAT TTTTGGTAGA TCATCCTTAA ATTCAAGCGG AATAATTGTT CTTCCAAC TA	1260
40	TATGGAAACC AAAAACAATT TGTCAATTTT TTATTAATAA TATATCCTCT AAAACTGTAA	1320
	CTATAGAAAA AGGTCAGAGA ATAGCTCAGT TAGTTCTTTT AAAAAACAAT CAACCACTAT	1380
45	GGTTACAACC ACAAATTAAT TGTCAATCTT TATTTCCAAA GTCAAACTAT TTAAGCTTAT	1440
	CAAATCGAGA ATGTGATATG TGGAAGTTTA CAGAAGATCT GAATTTTGAA GCACCGAAAA	1500
	GTTTACGAGG AATAAATGGA TTTGGATCCA CGGGATTGTA AAATTCGTTA ATAAAGTTAT	1560
50	ATTTAAAGTG CCAAACCTTC ACGTGTCAAT TTTTGGGAC CGTTTCTTTT TTGTTTAGTC	1620
	GATAAAATAT TTTCAGTTTC CATAGAACTT ATTAGAGGTT CTGTATCTAG TATATCTGTA	1680
	GAATTATTTT CATCATATTT AACGGTTTGA AGAGATAAGG GTTTTGTGTT ATTAGAATCT	1740
55		
	ATACCAAGGG TTTTTTCTAA AABCGCTACA TCTGCCATAA CAATATTATT TTCTGAAGTC	1800
60	ATTTTATGG CTGGGCACC ACC	1823

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 78:

- 65 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 1823 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico

ES 2 281 098 T3

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 78:

5	GGTGGTGCCC AAGCCATAAA AATGACTTCA GAAAATAATA TTGTTATGGC AGATGTAGCG	60
10	GTTTTAGAAA AAACCCCTGG TATAGATTCT AATACAACAA AACCCCTATC TCTTCAAACC	120
	GTAAATATG ATGAAAATAA TTCTACAGAT AACTAGATA CAGAACCTCT AATAAGTTCT	180
	ATGGAAACTG AAAATATTTT ATCGACTAAA CAAAAAGAA ACGGTCCCAA AAAAATGACA	240
15	CGTGAAAGTT TGGCACTTTA AATATAACTT TATTAACGAA TTTTACAATC CCGTGGATCC	300
	AAATCCATTT ATTCCCTCGTA AACTTTTCGG TGCTTCAAAA TTCAGATCTT CTGTAAACTT	360
20	CCACATATCA CATTCTCGAT TTGATAAGCT TAAATAGTTT GACTTTGGAA ATAAAGAAATG	420
	ACAATTAATT TGTGGTTGTA ACCATAGTGG TTGATTGTTT TTTAAAAGAA CTAAGTGGC	480
	TATTCTCTGA CCTTTTCTA TAGTTACAGT TTAGAGGAT ATATTTTAA TAAAAAATTG	540
25	ACAAATTGTT TTTGGTTTCC ATATAGTTGG AAGAACAATT ATTCCGCTTG AATTTAAGGA	600
	TGATCTACCA AAAATACAAG CGATTGGTGG GTTTTTCATT TCTAATTGAA AAATAGGAAG	660
	ACAAAAAGG TAACTATATC CCGGTTTTAT TTGAACTAAA TTTGGAGATG GTATATCATA	720
30	ACCAGCATCT TCATCAGGTT TTTTATTAAA GACATTAAAA AAATTATATA ATTCACTATA	780
	ACTATGTAAA CTAGGTGATA GTGGTATTAA ATCTTTACTA AGTTCTATTA GTGGAAGTTT	840
	AATTTTAAGA TCGTATGGAT TTAATTTTTC TACAGTTGGA TGGTAATAAA CTAACGCTTT	900
35	AACTATTCCT CTATATCCAG AATCAATAAC ACCATTAATA AAAAAATAT TTGTATTATT	960
	CATATTTTCG TCATCAGAAC ACATTTGTGT AACAAAGACT GCATATTGAC TAGATGTAGC	1020
40	AGTTCGGATT TCAAGGTCAA TTATCTTGCT ATAAAAGGTG CCCGTATTTT TAAAATTTTC	1080
	AGTCAAGTTT ATTTCTTCGT TGTTGGTCAT CAGAAGGCTT TCATTTATTT TGTGTAGAT	1140
	CCAATTAAAA GGTTTTTGTT TTTCAATCAA AGCAATGGAG ATAGTATTTT TACTATCCAT	1200
45	TATTTTTTCA GTTTATGCCT TCGACGATGA TCGTTTAGAT TATTCTAGAG CTGAAGCTAG	1260
	GAGACAGTTT TGGAGCTCTA GTTGTTCAGC TAGGGGTATC AATATTAATA CGCCTTCAAC	1320
50	TTCCGCTATT TTGTTTTATA TATCCCTGGT AACAGTAGGG GTTGGGATAT TTTGTTATTC	1380
	TTATAGAACC TGTTTGAGAA TGGTTAGTCG GGAAGTTCGT CAGATGCAAC ACTAATAAGA	1440
	AGGTGGGTTT CGAAATCCGA AACTAATCCA CAGATTTATA TAAAAGGGGG TATGTTTTAG	1500
55	AGATATTTTA TTAGTTGCCT AAACCAAGTTA AGCAACTTAT TTTTAACCTT CTCTTATTTA	1560
	TAGAATTATG GCCAGCCGTC GTATTTTCATC ATATGAAGAT GAACCGATAT ATGCTACTAT	1620
	TAAGAGACAA AACGGTGTA GAAGAAAGTC ATCTCAACGA ATTGAAAGGG AAAATCCTAT	1680
60	TTACGAACGA ACTATTCCAA CTTTGTAGTA TAAAATGTG TATGATCAAG TTTGTGATGA	1740
	TGATGACGAA GACCATATTT ATGAACTATG CGAAAATCAA TATGCTCAAC TAACAATTTTC	1800
65	CCAGCCTAAA TCTCGTCCAA AGC	1823

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 79:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 918 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 915

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 79:

20	ATG GAT AGT AAA AAT ACT ATC TCC ATT GCT TTG ATT GAA AAA CAA AAA	48
	Met Asp Ser Lys Asn Thr Ile Ser Ile Ala Leu Ile Glu Lys Gln Lys	
	1 5 10 15	
25	CCT TTT AAT TGG ACT ATC AAC AAA ATA AAT GAA AGC CTT CTG ATG ACC	96
	Pro Phe Asn Trp Thr Ile Asn Lys Ile Asn Glu Ser Leu Leu Met Thr	
	20 25 30	
30	AAC AAC GAA GAA ATA AAC TTG ACT GAA AAT TTT AAA AAT ACG GGC ACC	144
	Asn Asn Glu Glu Ile Asn Leu Thr Glu Asn Phe Lys Asn Thr Gly Thr	
	35 40 45	
35	TTT TAT AGC AAG ATA ATT GAC CTT GAA ATC CGA ACT GCT ACA TCT AGT	192
	Phe Tyr Ser Lys Ile Ile Asp Leu Glu Ile Arg Thr Ala Thr Ser Ser	
	50 55 60	
40	CAA TAT GCA GTC TTT GTT ACA CAA ATG TGT TCT GAT GAC GAA AAT ATG	240
	Gln Tyr Ala Val Phe Val Thr Gln Met Cys Ser Asp Asp Glu Asn Met	
	65 70 75 80	
45	AAT AAT ACA AAT ATT TTT GTT ATT AAT GGT GTT ATT GAT TCT GGA TAT	288
	Asn Asn Thr Asn Ile Phe Val Ile Asn Gly Val Ile Asp Ser Gly Tyr	
	85 90 95	

ES 2 281 098 T3

	AGA GGA ATA GTT AAA GCG TTA GTT TAT TAC CAT CCA ACT GTA GAA AAA	336
	Arg Gly Ile Val Lys Ala Leu Val Tyr Tyr His Pro Thr Val Glu Lys	
	100 105 110	
5	TTA AAT CCA TAC GAT CTT AAA ATT AAA CTT CCA CTA ATA GAA CTT AGT	384
	Leu Asn Pro Tyr Asp Leu Lys Ile Lys Leu Pro Leu Ile Glu Leu Ser	
	115 120 125	
10	AAA GAT TTA ATA CCA CTA TCA CCT AGT TTA CAT AGT TAT AGT GAA TTA	432
	Lys Asp Leu Ile Pro Leu Ser Pro Ser Leu His Ser Tyr Ser Glu Leu	
	130 135 140	
	TAT AAT TTT TTT AAT GTC TTT AAT AAA AAA CGT GAT GAA GAT GCT GGT	480
	Tyr Asn Phe Phe Asn Val Phe Asn Lys Lys Arg Asp Glu Asp Ala Gly	
	145 150 155 160	
15	TAT GAT ATA CCA TCT CCA AAT TTA GTT CAA ATA AAA CCG GGA TAT AGT	528
	Tyr Asp Ile Pro Ser Pro Asn Leu Val Gln Ile Lys Pro Gly Tyr Ser	
	165 170 175	
20	TAC CTT TTT TGT CTT CCT ATT TTT CAA TTA GAA ATG AAA AAC CCA CCA	576
	Tyr Leu Phe Cys Leu Pro Ile Phe Gln Leu Glu Met Lys Asn Pro Pro	
	180 185 190	
	ATC GCT TGT ATT TTT GGT AGA TCA TCC TTA AAT TCA AGC GGA ATA ATT	624
	Ile Ala Cys Ile Phe Gly Arg Ser Ser Leu Asn Ser Ser Gly Ile Ile	
	195 200 205	
25	GTT CTT CCA ACT ATA TGG AAA CCA AAA ACA ATT TGT CAA TTT TTT ATT	672
	Val Leu Pro Thr Ile Trp Lys Pro Lys Thr Ile Cys Gln Phe Phe Ile	
	210 215 220	
30	AAA AAT ATA TCC TCT AAA ACT GTA ACT ATA GAA AAA GGT CAG AGA ATA	720
	Lys Asn Ile Ser Ser Lys Thr Val Thr Ile Glu Lys Gly Gln Arg Ile	
	225 230 235 240	
	GCT CAG TTA GTT CTT TTA AAA AAC AAT CAA CCA CTA TGG TTA CAA CCA	768
	Ala Gln Leu Val Leu Lys Asn Asn Gln Pro Leu Trp Leu Gln Pro	
	245 250 255	
35	CAA ATT AAT TGT CAT TCT TTA TTT CCA AAG TCA AAC TAT TTA AGC TTA	816
	Gln Ile Asn Cys His Ser Leu Phe Pro Lys Ser Asn Tyr Leu Ser Leu	
	260 265 270	
40	TCA AAT CGA GAA TGT GAT ATG TGG AAG TTT ACA GAA GAT CTG AAT TTT	864
	Ser Asn Arg Glu Cys Asp Met Trp Lys Phe Thr Glu Asp Leu Asn Phe	
	275 280 285	
	GAA GCA CCG AAA AGT TTA CGA GGA ATA AAT GGA TTT GGA TCC ACG GGA	912
	Glu Ala Pro Lys Ser Leu Arg Gly Ile Asn Gly Phe Gly Ser Thr Gly	
	290 295 300	
45	TTG TAA	918
	Leu	
	305	

50 (2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 80:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 305 pares de bases

55 (B) TIPO: ácido nucleico

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

60 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 80:

65

ES 2 281 098 T3

Met Asp Ser Lys Asn Thr Ile Ser Ile Ala Leu Ile Glu Lys Gln Lys
 1 5 10 15
 5 Pro Phe Asn Trp Thr Ile Asn Lys Ile Asn Glu Ser Leu Leu Met Thr
 20 25 30
 Asn Asn Glu Glu Ile Asn Leu Thr Glu Asn Phe Lys Asn Thr Gly Thr
 35 40 45
 10 Phe Tyr Ser Lys Ile Ile Asp Leu Glu Ile Arg Thr Ala Thr Ser Ser
 50 55 60
 Gln Tyr Ala Val Phe Val Thr Gln Met Cys Ser Asp Asp Glu Asn Met
 65 70 75 80
 15 Asn Asn Thr Asn Ile Phe Val Ile Asn Gly Val Ile Asp Ser Gly Tyr
 85 90 95
 20 Arg Gly Ile Val Lys Ala Leu Val Tyr Tyr His Pro Thr Val Glu Lys
 100 105 110
 Leu Asn Pro Tyr Asp Leu Lys Ile Lys Leu Pro Leu Ile Glu Leu Ser
 115 120 125
 25 Lys Asp Leu Ile Pro Leu Ser Pro Ser Leu His Ser Tyr Ser Glu Leu
 130 135 140
 Tyr Asn Phe Phe Asn Val Phe Asn Lys Lys Arg Asp Glu Asp Ala Gly
 145 150 155 160
 30 Tyr Asp Ile Pro Ser Pro Asn Leu Val Gln Ile Lys Pro Gly Tyr Ser
 165 170 175
 35 Tyr Leu Phe Cys Leu Pro Ile Phe Gln Leu Glu Met Lys Asn Pro Pro
 180 185 190
 Ile Ala Cys Ile Phe Gly Arg Ser Ser Leu Asn Ser Ser Gly Ile Ile
 195 200 205
 40 Val Leu Pro Thr Ile Trp Lys Pro Lys Thr Ile Cys Gln Phe Phe Ile
 210 215 220
 Lys Asn Ile Ser Ser Lys Thr Val Thr Ile Glu Lys Gly Gln Arg Ile
 225 230 235 240
 45 Ala Gln Leu Val Leu Leu Lys Asn Asn Gln Pro Leu Trp Leu Gln Pro
 245 250 255
 50 Gln Ile Asn Cys His Ser Leu Phe Pro Lys Ser Asn Tyr Leu Ser Leu
 260 265 270
 55 Ser Asn Arg Glu Cys Asp Met Trp Lys Phe Thr Glu Asp Leu Asn Phe
 275 280 285
 60 Glu Ala Pro Lys Ser Leu Arg Gly Ile Asn Gly Phe Gly Ser Thr Gly
 290 295 300
 Leu
 305

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 81:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 261 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 258

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 81:

20	ATG GAG ATA GTA TTT TTA CTA TCC ATT ATT TTT TCA GTT TAT GCC TTC	48
	Met Glu Ile Val Phe Leu Ser Ile Ile Phe Ser Val Tyr Ala Phe	
	1 5 10 15	
25	GAC GAT GAT CGT TTA GAT TAT TCT AGA GCT GAA GCT AGG AGA CAG TTT	96
	Asp Asp Asp Arg Leu Asp Tyr Ser Arg Ala Glu Ala Arg Arg Gln Phe	
	20 25 30	
30	TGG AGC TCT AGT TGT TCA GCT AGG GGT ATC AAT ATT AAT ACG CCT TCA	144
	Trp Ser Ser Ser Cys Ser Ala Arg Gly Ile Asn Ile Asn Thr Pro Ser	
	35 40 45	
35	ACT TCC GCT ATT TTG TTT TAT ATA TCC CTG GTA ACA GTA GGG GTT GCG	192
	Thr Ser Ala Ile Leu Phe Tyr Ile Ser Leu Val Thr Val Gly Val Ala	
	50 55 60	
40	ATA TTT TGT TAT TCT TAT AGA ACC TGT TTG AGA ATG GTT AGT CGG GAA	240
	Ile Phe Cys Tyr Ser Tyr Arg Thr Cys Leu Arg Met Val Ser Arg Glu	
	65 70 75 80	
	CTT CGT CAG ATG CAA CAC TAA	261
	Leu Arg Gln Met Gln His	
	85	

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 82:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 86 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 82:

ES 2 281 098 T3

Met Glu Ile Val Phe Leu Leu Ser Ile Ile Phe Ser Val Tyr Ala Phe
1 5 10 15

5 Asp Asp Asp Arg Leu Asp Tyr Ser Arg Ala Glu Ala Arg Arg Gln Phe
20 25 30

10 Trp Ser Ser Ser Cys Ser Ala Arg Gly Ile Asn Ile Asn Thr Pro Ser
35 40 45

Thr Ser Ala Ile Leu Phe Tyr Ile Ser Leu Val Thr Val Gly Val Ala
50 55 60

15 Ile Phe Cys Tyr Ser Tyr Arg Thr Cys Leu Arg Met Val Ser Arg Glu
65 70 75 80

Leu Arg Gln Met Gln His
85

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 83:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 255 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: CDS

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 255

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 83:

ATG GCC AGC CGT CGT ATT TCA TCA TAT GAA GAT GAA CCG ATA TAT GCT 48
Met Ala Ser Arg Arg Ile Ser Ser Tyr Glu Asp Glu Pro Ile Tyr Ala
1 5 10 15

ACT ATT AAG AGA CAA AAC GGT GTA AGA AGA AAG TCA TCT CAA CGA ATT 96
Thr Ile Lys Arg Gln Asn Gly Val Arg Arg Lys Ser Ser Gln Arg Ile
20 25 30

GAA AGG GAA AAT CCT ATT TAC GAA CGA ACT ATT CCA ACT TTT GAG TAT 144
Glu Arg Glu Asn Pro Ile Tyr Glu Arg Thr Ile Pro Thr Phe Glu Tyr
35 40 45

AAA AAT GTG TAT GAT CAA GTT TGT GAT GAT GAT GAC GAA GAC CAT ATT 192
Lys Asn Val Tyr Asp Gln Val Cys Asp Asp Asp Asp Glu Asp His Ile
50 55 60

TAT GAA CTA TGC GAA AAT CAA TAT GCT CAA CTA ACA ATT TCC CAG CCT 240
Tyr Glu Leu Cys Glu Asn Gln Tyr Ala Gln Leu Thr Ile Ser Gln Pro
65 70 75 80

AAA TCT CGT CCA AAG 255
Lys Ser Arg Pro Lys
85

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 84:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 85 pares de bases

ES 2 281 098 T3

(B) TIPO: ácido nucleico

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 84:

```

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

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 85:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 749 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 85:

```

AAGCTTTCAA AATGTGCCAA GTAAATATAA TTAATAAACT CTCTATCAGA AACTTTTAAA      60
CTCTGTCTAT CAGCAGAAAT ATAATTTCTC AATACACCAA CCTCTGAAAT ATCGGCATTA      120
ATTCGATGTG TTATATAATC TTCTAGTTTA ACAGCAATCT TTCCTGTAGC ATACCCACTT      180
TGACAACAAA ATTTTGATAA CAAAGAAAAT GATATTAAAT CTATACATTT AAGATTAGTT      240
TTGTTTTGTT GTACAGGTAT TTTATATGTT TCGATAAAAT CTTTATAGC TTGTAGGTCA      300
TAGGTATGAA AAGGCTTTAA ACTGTTTGTA GCTTGAAATA GATAAAATCT TGTTGCTAAA      360
ACTAAAGTTT TTTCTTCAGG ACCAAATTTT GAAGTAAACC AAAACGGTGT AGGATTTGTT      420
CCATATATTC GTCTAAAGGC TGCAAGTATT TGTGTTCGT GATGAATATA TAATAATGTT      480
AACCCATGGC GTCCTTTATT ACATTTCGAT AAGCATGTTT TTATAGATAA TGTAGGGTCA      540

TATTTAGCAG ATTCTAAAGT TCTTCCAGAT TTAGGAGTTA GACGCTCTGT CGTTATAGAT      600
AATATAGTTA TTAAATCATC ATGAATATTA AACGTATGCT GATCATCAAT ACAAGAAAGT      660
ATTAATTTTG TAGAGATTGG GTTTCCATAT AATAAAGATT TAGCTATAAC AGACGCTTCA      720
TAATTATTTT TAATTGAACA TATAAACAT                                     749

```

ES 2 281 098 T3

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 86:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 749 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 86:

```

ATGTTTATAT GTTCAATTAA AAATAATTAT GAAGCGTCTG TTATAGCTAA ATCTTTATTA      60
TATGGAAACC CAATCTCTAC AAAATTAATA CTTTCTTGTA TTGATGATCA GCATACGTTT      120
AATATTCATG ATGATTTAAT AACTATATTA TCTATAACGA CAGAGCGTCT AACTCCTAAA      180
TCTGGAAGAA CTTTAGAATC TGCTAAATAT GACCCTACAT TATCTATAAA AACATGCTTA      240
TCGAAATGTA ATAAAGGACG CCATGGGTTA ACATTATTAT ATATTCATCA CGAACAACAA      300
ATACTTGCAG CCTTTAGACG AATATATGGA ACAAATCCTA CACCGTTTGT GTTTACTTCA      360
AAATTTGGTC CTGAAGAAAA AACTTTAGTT TTAGCAACAA GATTTTATCT ATTTCAAGCT      420
ACAAACAGTT TAAAGCCTTT TCATACCTAT GACCTACAAG CTATAAAAGA TTTTATCGAA      480
ACATATAAAA TACCTGTACA ACAAACAAA ACTAATCTTA AATGTATAGA TTTAATATCA      540
TTTTCTTTGT TATCAAAATT TTGTTGTCAA AGTGGGTATG CTACAGGAAA GATTGCTGTT      600
AAACTAGAAG ATTATATAAC ACATCGAATT AATGCCGATA TTTCAGAGGT TGGTGTATTG      660
AGAAATTATA TTTCTGCTGA TAGACAGAGT TTAAGAGTTT CTGATAGAGA GTTTATTAAT      720
TATATTTACT TGGCACATTT TGAAAGCTT      749

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 87:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 747 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) CADENA: única
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ix) CARACTERÍSTICA:

- (A) NOMBRE/CLAVE: CDS
- (B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 747

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 87:

ES 2 281 098 T3

5	ATG TTT ATA TGT TCA ATT AAA AAT AAT TAT GAA GCG TCT GTT ATA GCT Met Phe Ile Cys Ser Ile Lys Asn Asn Tyr Glu Ala Ser Val Ile Ala 1 5 10 15	48
10	AAA TCT TTA TTA TAT GGA AAC CCA ATC TCT ACA AAA TTA ATA CTT TCT Lys Ser Leu Leu Tyr Gly Asn Pro Ile Ser Thr Lys Leu Ile Leu Ser 20 25 30	96
15	TGT ATT GAT GAT CAG CAT ACG TTT AAT ATT CAT GAT GAT TTA ATA ACT Cys Ile Asp Asp Gln His Thr Phe Asn Ile His Asp Asp Leu Ile Thr 35 40 45	144
20	ATA TTA TCT ATA ACG ACA GAG CGT CTA ACT CCT AAA TCT GGA AGA ACT Ile Leu Ser Ile Thr Thr Glu Arg Leu Thr Pro Lys Ser Gly Arg Thr 50 55 60	192
25	TTA GAA TCT GCT AAA TAT GAC CCT ACA TTA TCT ATA AAA ACA TGC TTA Leu Glu Ser Ala Lys Tyr Asp Pro Thr Leu Ser Ile Lys Thr Cys Leu 65 70 75 80	240
30	TCG AAA TGT AAT AAA GGA CGC CAT GGG TTA ACA TTA TTA TAT ATT CAT Ser Lys Cys Asn Lys Gly Arg His Gly Leu Thr Leu Leu Tyr Ile His 85 90 95	288
35	CAC GAA CAA CAA ATA CTT GCA GCC TTT AGA CGA ATA TAT GGA ACA AAT His Glu Gln Gln Ile Leu Ala Ala Phe Arg Arg Ile Tyr Gly Thr Asn 100 105 110	336
40	CCT ACA CCG TTT TGG TTT ACT TCA AAA TTT GGT CCT GAA GAA AAA ACT Pro Thr Pro Phe Trp Phe Thr Ser Lys Phe Gly Pro Glu Glu Lys Thr 115 120 125	384
45	TTA GTT TTA GCA ACA AGA TTT TAT CTA TTT CAA GCT ACA AAC AGT TTA Leu Val Leu Ala Thr Arg Phe Tyr Leu Phe Gln Ala Thr Asn Ser Leu 130 135 140	432
50	AAG CCT TTT CAT ACC TAT GAC CTA CAA GCT ATA AAA GAT TTT ATC GAA Lys Pro Phe His Thr Tyr Asp Leu Gln Ala Ile Lys Asp Phe Ile Glu 145 150 155 160	480
55	ACA TAT AAA ATA CCT GTA CAA CAA AAC AAA ACT AAT CTT AAA TGT ATA Thr Tyr Lys Ile Pro Val Gln Gln Asn Lys Thr Asn Leu Lys Cys Ile 165 170 175	528
60	GAT TTA ATA TCA TTT TCT TTG TTA TCA AAA TTT TGT TGT CAA AGT GGG Asp Leu Ile Ser Phe Ser Leu Leu Ser Lys Phe Cys Cys Gln Ser Gly 180 185 190	576
65	TAT GCT ACA GGA AAG ATT GCT GTT AAA CTA GAA GAT TAT ATA ACA CAT Tyr Ala Thr Gly Lys Ile Ala Val Lys Leu Glu Asp Tyr Ile Thr His 195 200 205	624
70	CGA ATT AAT GCC GAT ATT TCA GAG GTT GGT GTA TTG AGA AAT TAT ATT Arg Ile Asn Ala Asp Ile Ser Glu Val Gly Val Leu Arg Asn Tyr Ile 210 215 220	672
75	TCT GCT GAT AGA CAG AGT TTA AAA GTT TCT GAT AGA GAG TTT ATT AAT Ser Ala Asp Arg Gln Ser Leu Lys Val Ser Asp Arg Glu Phe Ile Asn 225 230 235 240	720
80	TAT ATT TAC TTG GCA CAT TTT GAA AGC Tyr Ile Tyr Leu Ala His Phe Glu Ser 245	747

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 88:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 249 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

ES 2 281 098 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 88:

```

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

```

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 89:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 30 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 281 098 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 30

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 89:

GCCGGTACCA GGCTTTGGAC GAGATTTAGG

30

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 90:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 29 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 29

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 90:

GCCCGAATTCA ATATAATTAA TAAACTCTC

29

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 91:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 28 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 28

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 91:

CCGGAATTCG CTTAGTGAGA GTATAAAC

28

(2) INFORMACIÓN PARA SEC ID No: 92:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 28 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) CADENA: única

(D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 281 098 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADN (genómico)

(ix) CARACTERÍSTICA:

(A) NOMBRE/CLAVE: características diversas

(B) LOCALIZACIÓN: 1 ... 28

(D) OTRA INFORMACIÓN: /marcador = cebador

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID No: 92:

CCGGAATTCC CTCATATTAT ATACTAAC

28