

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 636 162**

(51) Int. Cl.:

**C12N 9/64** (2006.01)

**A61K 38/48** (2006.01)

**C12N 15/12** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2014 PCT/FR2014/050191**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14118481**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2014 E 14708609 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2951297**

---

(54) Título: **Mutantes del factor X**

(30) Prioridad:

**04.02.2013 FR 1350930**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.10.2017**

(73) Titular/es:

**LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES (100.0%)  
ZA de Courtabœuf 3, avenue des Tropiques  
91940 Les Ulis, FR**

(72) Inventor/es:

**PLANTIER, JEAN-LUC**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 636 162 T3**

---

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

**DESCRIPCIÓN**

Mutantes del factor X

- 5 La presente invención se refiere a mutantes del factor X, y a su uso para el tratamiento de los trastornos de la coagulación sanguínea.

10 El factor X es una proteína presente en la sangre. Esta proteína juega un papel importante en la cascada de la coagulación. La coagulación de la sangre es un proceso complejo que permite evitar el flujo de la sangre por los vasos dañados. En el momento en que se rompe un vaso, los elementos responsables de la coagulación interactúan entre ellos para formar un tapón, el tapón plaquetario, en el sitio en el que se ha roto el vaso. Los factores de coagulación son necesarios para mantener el tapón plaquetario en su lugar y estabilizar el coágulo.

15 La formación de un coágulo normal se efectúa en cuatro etapas:

15 Etapa 1 Se daña el vaso sanguíneo.

Etapa 2 El vaso sanguíneo se contrae con el fin de restringir el aporte de sangre hacia la zona lesionada.

20 Etapa 3 Las plaquetas se adhieren al espacio subendotelial expuesto durante la lesión del vaso, así como a las paredes estimuladas de los vasos sanguíneos. Las plaquetas se expanden, lo que se denomina "adhesión plaquetaria". Estas plaquetas expandidas liberan sustancias que activan otras plaquetas cercanas de forma que se aglomeran en el sitio de la lesión con el fin de formar el tapón plaquetario. Esto es lo que se denomina "agregación plaquetaria".

25 Etapa 4 La superficie de las plaquetas activadas constituyen de esta forma una superficie sobre la cual se puede efectuar la coagulación de la sangre. Las proteínas de la coagulación que circulan en la sangre (como el factor X) se activan en la superficie de las plaquetas y forman un coágulo de fibrina.

30 Estas proteínas de la coagulación (es decir, los factores I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII y XIII, así como el factor de Von Willebrand) funcionan en una reacción en cadena, es decir, la cascada de coagulación.

35 El factor X bajo su forma activada (Xa) interviene más particularmente en la activación de la protrombina (factor II) en trombina (Factor IIa), en particular cuando forma un complejo con el co-factor V activado para formar el complejo protrombinasa. Este factor es un elemento esencial en la cascada de la coagulación.

Cuando falta este factor, se manifiestan hemorragias, como epistaxis (hemorragias nasales), hemartrosis (derrame de sangre en una cavidad articular) o hemorragias gastrointestinales. La deficiencia de factor X es extremadamente rara. Su transmisión es autosómica recesiva, y su prevalencia es de 1/1.000.000.

40 El documento WO 2001010896 (BAXTER AG) divulga unos mutantes del factor X, y su utilización para el tratamiento de los trastornos de la coagulación sanguínea, teniendo los mutantes una fórmula general de sustituciones entre los restos 227-234 situadas aguas arriba de la escisión del péptido de activación, en particular comprenden TSKLTR o FNDFTR en la posición 229-234.

45 La activación del FX se produce:

- o bien muy precozmente durante la etapa de inicio de la cascada de coagulación por el complejo de factor VIIa/factor tisular, en una reacción poco eficaz que conduce a la formación de trazas de trombina;

50 - o bien durante la etapa de amplificación de la cascada de coagulación que resulta de la retroalimentación positiva producida por las trazas de trombina, que da como resultado la activación de los factores VIII y IX.

55 Estos dos últimos factores faltan en los hemofílicos A y B, causando así un trastorno hemorrágico que puede ser fatal sin tratamiento. La ausencia de estos factores significa que no es posible generar cantidades suficientes de factor X activado, para detener la hemorragia.

60 Por lo tanto, existe la necesidad de un factor X modificado que pueda activarse por la trombina, que permitiría tener una coagulación eficaz en ausencia de factor VIII y/o de factor IX, por la utilización directa de las trazas de trombina generadas durante el inicio de la coagulación.

Los inventores han identificado mutantes específicos del factor X (también llamados variantes del factor X), que se activan eficazmente por la trombina, permitiendo de esta manera restaurar la coagulación en ausencia de factor VIII, de factor IX e incluso de factor X. En efecto, como se demuestra en los ejemplos, estos mutantes del factor X pueden activarse por la trombina, y permiten una coagulación eficaz, y esto, en ausencia de factor VIII y/o factor IX y/o factor X endógeno.

Los sitios de escisión del péptido de activación que se generan en estas variantes del factor X pueden también ser el objetivo de otras proteasas de la coagulación, tales como el factor VIIa, el factor IXa, el factor Xa, el factor XIa, factor XIIa o la calicreína.

Además, una modificación del péptido de activación del factor X puede dar como resultado una modificación adicional de sus propiedades farmacológicas, diferentes del único reconocimiento por la trombina. Esta modificación puede conferir a la variante del factor X una mejora de la actividad específica, de la estabilidad, o de la resistencia a las proteasas, o incluso un aumento de la farmacocinética. Además, la presencia de glicosilaciones y fosforilaciones adicionales, o por el contrario la ausencia de estas modificaciones en comparación con la molécula de tipo salvaje, podrían producirse por las modificaciones introducidas en el péptido de activación.

La presente invención se refiere por lo tanto a una proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1, comprendiendo dicha secuencia mutada de la SEC ID N° 1 al menos una mutación A, A', B, C o C', en las que:

la mutación A consiste en una sustitución de los aminoácidos 43 a 52 de la secuencia SEC ID N° 1 con una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR y KATXATLSPR,

la mutación A' consiste en la sustitución de los aminoácidos 47 a 52 de la secuencia SEC ID N° 1 con una secuencia seleccionada entre TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR,

la mutación B consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR, KATXATLSPR, TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1,

la mutación C consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR y KATXATLSPR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1, y la delección de los aminoácidos 4 a 13 de la secuencia SEC ID N° 1,

la mutación C' consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1, y la delección de los aminoácidos 4 a 9 de la secuencia SEC ID N° 1,

en la que N\* es una asparagina opcionalmente glucosilada.

Otro objeto de la invención es un polinucleótido que codifica dicha proteína.

Otro objeto de la invención es un vector de expresión que comprende dicho polinucleótido.

Otro objeto de la invención es una célula hospedante que comprende dicho vector de expresión o dicho polinucleótido.

Otro objetivo de la invención es la utilización de dicha proteína como un medicamento. En particular, dicha proteína se puede utilizar para el tratamiento de trastornos de la coagulación sanguínea, en particular trastornos hemorrágicos, tales como las hemofilia A, B y C (deficiencia de factor XI), las deficiencias en factor X, incluso necesidades en la coagulación de emergencia para sustituir al factor VIIa. Cuando se necesita una respuesta procoagulante potente y rápida, dicha proteína se puede utilizar en combinación con otras moléculas hemostáticas, tales como el factor VIIa y/o el fibrinógeno, incluso en asociación con compuestos procoagulantes (transfusión de plaquetas, mezclas de procoagulantes como FEIBA, Kaskadil, Kanokad, etc.) que podrán de reforzar la eficacia del tratamiento.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "proteína" y "polipéptido" se usan de manera intercambiable y se refieren a una secuencia de aminoácidos que tiene más de 100 aminoácidos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "proteína" comprende secuencias de aminoácidos que tienen entre 100 y 1000 aminoácidos, preferentemente 120 a 500 aminoácidos.

La presente invención se refiere a una proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1, comprendiendo dicha secuencia mutada de la SEC ID N° 1 al menos una mutación A, A', B, C o C', en las que:

- 5 la mutación A consiste en una sustitución de los aminoácidos 47 a 52 de la secuencia SEC ID N° 1 con una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR y KATXATLSPR,
- 10 la mutación A' consiste en la sustitución de los aminoácidos 43 a 52 de la secuencia SEC ID N° 1 con una secuencia seleccionada entre TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR,
- 15 la mutación B consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR, KATXATLSPR, TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1,
- 20 la mutación C consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR y KATXATLSPR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1, y la delección de los aminoácidos 4 a 13 de la secuencia SEC ID N° 1,
- 25 la mutación C' consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1, y la delección de los aminoácidos 4 a 9 de la secuencia SEC ID N° 1,
- en la que N\* es una asparagina opcionalmente glucosilada.

25 Preferentemente, dicha proteína comprende, preferentemente consiste en, la SEC ID N° 7, con al menos una mutación A, A', B, C o C' como la que se ha descrito anteriormente.

30 La secuencia SEC ID N° 7 (500 aminoácidos) comprende toda la secuencia SEC ID N° 1 (306 aminoácidos). Más particularmente, la secuencia SEC ID N° 7 comprende, en la dirección de N- a C-terminal, un péptido de señal y un propéptido (de 40 aminoácidos en total), la secuencia SEC ID N° 5, la secuencia SEC ID N° 1, después un marcador (desde los aminoácidos de la posición 489 al 500, es decir con una longitud de 12 aminoácidos), es decir, el marcador HPC4. La secuencia SEC ID N° 103 corresponde a la secuencia SEC ID N° 7 sin el péptido de señal y sin el propéptido.

35 Dicha proteína según la invención es un factor X mutado que es eficaz en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

40 El factor X, llamado también factor de Stuart-Prower, está codificado por el gen F10 y se refiere a la serina proteasa EC3.4.21.6. El factor X está compuesto de una cadena pesada de 306 aminoácidos, y de una cadena ligera, de 139 aminoácidos.

45 El factor X es una proteína de 488 aminoácidos, constituida por un péptido de señal, un propéptido, y cadenas ligera y pesada.

50 El factor X humano se puede encontrar en UniProtKB bajo el número de registro P00742. Su estructura nativa se ilustra en la Figura 1.

55 La proteína se traduce en forma de prepropéptido. Tras la escisión del péptido de señal, el propéptido se corta finalmente, dando como resultado una cadena ligera y una cadena pesada (de 142 y 306 aminoácidos respectivamente) (zimógeno). Después de la puesta en marcha de la coagulación la cadena pesada se activa finalmente por escisión del péptido de activación, para que contenga 254 aminoácidos aminados (los primeros 52 aminoácidos se escinden en el tratamiento): esta es la cadena pesada del factor Xa (SEC ID N° 6).

60 El prepropéptido del factor X humano corresponde a la SEC ID N° 4. La cadena pesada corresponde a la SEC ID N° 1, y la cadena ligera corresponde a la SEC ID N° 5. El péptido de activación de la cadena pesada corresponde a la SEC ID N° 3, y comprende 52 aminoácidos.

La SEC ID N° 2 es idéntica a los aminoácidos 1 a 182 de la SEC ID N° 4.

La SEC ID N° 1 es idéntica a los aminoácidos 183 a 488 de la SEC ID N° 4.

La cadena pesada del factor Xa (SEC ID N° 6) corresponde a la SEC ID N° 1, en la que se ha escindido el péptido SEC ID N° 3.

- 5 Las proteínas según la invención comprenden proteínas del factor X mutadas, bajo la forma de un zimógeno, que comprende, en función de las construcciones, un péptido de activación:
- modificado por sustitución de un número idéntico de restos en el mismo sitio comprendido como mucho entre los residuos 42 y 52; o
- 10 - que haya recibido una inserción de restos entre los restos 52 y 53; o
- que haya recibido una inserción de restos como mucho entre los restos 52 y 53 junto con una delección de un número idéntico de restos como mucho entre los restos 4 y 13.
- 15 La proteína según la invención puede ser una proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1, comprendiendo dicha secuencia mutada de la SEC ID N° 1 al menos una mutación A, en la que la mutación A consiste en la sustitución de los aminoácidos 43 a 52 de la secuencia SEC ID N° 1 con una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR y KATXATLSPR, en la que N\* es una asparagina eventualmente glucosilada. Preferentemente, la proteína comprende la secuencia SEC ID N° 7 con al menos una mutación A.
- 20 20 Más preferentemente, en este caso, la proteína mutada comprende una secuencia seleccionada entre la SEC ID N° 9, SEC ID N° 10 y la SEC ID N° 11.
- 25 La proteína según la invención puede ser una proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1, comprendiendo dicha secuencia mutada de la SEC ID N° 1 al menos una mutación A', en la que la mutación A' consiste en la sustitución de los aminoácidos 47 a 52 de la secuencia SEC ID N° 1 con una secuencia seleccionada entre TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR. Preferentemente, la proteína comprende la secuencia SEC ID N° 7 con al menos una mutación A'.
- 30 30 Más preferentemente, en este caso, la proteína mutada comprende una secuencia seleccionada entre las SEC ID N° 12, SEC ID N° 13, SEC ID N° 14, SEC ID N° 15 y SEC ID N° 16.
- 35 La proteína de acuerdo con la presente invención puede ser una proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1, comprendiendo dicha secuencia mutada de la SEC ID N° 1 al menos una mutación B, en la que la mutación B consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR, KATXATLSPR, TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la SEC ID N° 1, en la que N\* es una asparagina eventualmente glucosilada. Preferentemente, la proteína comprende la secuencia SEC ID N° 7 con al menos una mutación B.
- 40 40 Más preferentemente, en este caso, la proteína mutada comprende una secuencia seleccionada entre la SEC ID N° 18, SEC ID N° 19, SEC ID N° 20, SEC ID N° 21, SEC ID N° 22, SEC ID N° 23, SEC ID N° 24 y SEC ID N° 25.
- 45 La proteína según la invención puede ser una proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1, comprendiendo dicha secuencia mutada de la SEC ID N° 1 al menos una mutación C, en la que la mutación C consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR y KATXATLSPR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1; y en la delección de los aminoácidos 4 a 13 de la secuencia SEC ID N° 1, en la que N\* es una asparagina opcionalmente glucosilada. Preferentemente, la proteína comprende la secuencia SEC ID N° 7 con al menos una mutación C.
- 50 50 Más preferentemente, en este caso, la proteína mutada comprende una secuencia seleccionada entre las SEC ID N° 27, SEC ID N° 28 y SEC ID N° 29.
- 55 La proteína según la invención puede ser una proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1, comprendiendo dicha secuencia mutada de la SEC ID N° 1 al menos una mutación C', en la que la mutación C' consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la SEC ID N° 1, y en la delección de los aminoácidos 4 a 9 de la secuencia SEC ID N° 1. Preferentemente, la proteína comprende la secuencia SEC ID N° 7 con al menos una mutación C'.
- 60 60 Más preferentemente, en este caso, la proteína mutada comprende una secuencia seleccionada entre las SEC ID N° 30, SEC ID N° 31, SEC ID N° 32, SEC ID N° 33 y SEC ID N° 34.

Preferentemente, la proteína según la invención consiste en, una secuencia seleccionada entre la SEC ID N° 9 a 16, 18 a 25, 27 a 34, 105 a 112, 114 a 121 y 123 a 130.

Las secuencias descritas en la presente solicitud se pueden resumir de la siguiente manera:

5

SEC ID N°	Proteína
1	Cadena pesada de factor X humano (306 aminoácidos), que comprende el péptido de activación
2	Péptido de señal del factor X humano, propéptido y cadena ligera (182 aminoácidos)
3	Péptido de activación de cadena pesada (52 aminoácidos)
4	Prepropéptido del factor X humano (488 aminoácidos)
5	Cadena ligera del factor X humano (142 aminoácidos)
6	Cadena pesada del factor X humano activado (FXa) (254 aminoácidos)
7	FX-WT (corresponde a un FX humano del que se ha optimizado la secuencia de nucleótidos)
8	FX-control+ (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende la sustitución de 10 aminoácidos con una secuencia que corresponde al sitio de reconocimiento de la trombina en el fibrinógeno = fibrinopéptido A) (comparativo)
9	FX-IIa (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A: inserción del sitio de consenso de escisión de la trombina)
10	FX-PAR1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A: inserción del sitio de escisión modificado de la trombina en el receptor PAR1)
11	FX-PAR1M (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A: inserción del sitio de escisión de la trombina en el receptor PAR1 sin el sitio de glicosilación)
12	FX-FXIa1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A': inserción del sitio de escisión de FXIa 1 en FIX)
13	FX-FXIa2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A': inserción del sitio de escisión de FXIa 2 en FIX)
14	FX-Kal1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A': inserción del sitio de escisión 1 de calicreína en FXII)
15	FX-Kal2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A': inserción del sitio de escisión de la calicreína 2 en FXII)
16	FX-Kal3 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A': inserción del sitio de escisión de la calicreína 3 en FXII)
17	FX-control+ (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende la inserción de una secuencia que se corresponde con el sitio de reconocimiento de la trombina en el fibrinógeno = fibrinopéptido A) (comparativo)
18	FX-IIa (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción del sitio de consenso de escisión de la trombina)
19	FX-PAR1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción de un sitio modificado de escisión de trombina en el receptor PAR1)
20	FX-PAR1M (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción de un sitio modificado de escisión de trombina en el receptor PAR1 sin sitio de glucosilación)
21	FX-FXIa1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción del sitio de escisión 1 de FXIa en FIX)
22	FX-FXIa2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción del sitio de escisión 2 del FXIa en FIX)
23	FX-Kal1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción del sitio de escisión 1 de calicreína en FXII)
24	FX-Kal2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción del sitio de escisión 2 de calicreína en FXII)
25	FX-Kal3 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación

	B: inserción del sitio de escisión 3 de la calicreína en FXII)
26	FX-control+ (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende la inserción de una secuencia que se corresponde con el sitio de reconocimiento de la trombina en el fibrinógeno = fibrinopéptido A, y la delección de 10 aminoácidos)(comparativo)
27	FX-IIa (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C: inserción del sitio de consenso de escisión de la trombina)
28	FX-PAR1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C: inserción del sitio modificado de escisión de trombina en el receptor de PAR1)
29	FX-PAR1M (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C: inserción del sitio de escisión modificado de trombina en el receptor PAR1 sin sitio de glucosilación)
30	FX-FXIIa1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C': inserción del sitio de escisión 1 FXIIa en FIX)
31	FX-FXIIa2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C': inserción sitio de escisión 2 del FXIIa en FIX)
32	FX-Kal1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C': inserción del sitio de escisión 1 de calicreína en FXII)
33	FX-Kal2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C': inserción del sitio de escisión 2 de calicreína en FXII)
34	FX-Kal3 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C': inserción del sitio de escisión 3 de calicreína en FXII)
35	Secuencia nucleica que codifica FX-WT (SEC ID N° 7)
36 a 75	Cebadores
76 a 102	Secuencias nucleicas que codifican respectivamente las proteínas de las SEC ID N° 8 a 34
103 a 130	Secuencias proteicas que corresponden respectivamente a las proteínas de las SEC ID N° 7 a 34 sin péptido de señal y sin propéptido
131 a 158	Secuencias nucleicas que codifican respectivamente las proteínas de las SEC ID N° 103 a 130

La presente invención tiene también por objeto un complejo proteico que comprende:

- una proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1 según la invención, y
- al menos una proteína de la SEC ID N° 2,

estando dichas proteínas unidas entre ellas por un puente disulfuro.

10 Otro objeto de la invención es un ácido nucleico (polinucleótido) que codifica dicha proteína. Preferentemente, el ácido nucleico se selecciona entre las secuencias SEC ID N° 77 a 84, 86 a 93, 95 a 102, 133 a 140, 142 a 149 y 151 a 158.

15 Otro objeto de la invención es un vector de expresión que comprende dicho polinucleótido que codifica dicha proteína, o un casete de expresión que comprende dicho polinucleótido. Según la invención, los vectores de expresión adecuados para su utilización según la invención pueden comprender al menos un elemento de control de la expresión unido funcionalmente a la secuencia de ácido nucleico. Los elementos de control de la expresión se insertan en el vector y permiten regular la expresión de la secuencia de ácido nucleico. Ejemplos de elementos de control de la expresión incluyen principalmente los sistemas lac, el promotor lambda de fago, los promotores de levaduras o los promotores víricos. Otros elementos operacionales pueden incorporarse, como una secuencia directora, codones de parada, señales de poliadenilación y secuencias necesarias para la transcripción y traducción posteriores de la secuencia de ácido nucleico en el sistema hospedante. Un experto en la técnica entenderá que la combinación correcta de elementos de control de la expresión dependerá del sistema hospedante que se elija. Igualmente se entenderá que el vector de expresión debe contener los elementos suplementarios necesarios para la transferencia y la replicación posterior del vector de expresión que contiene la secuencia de ácido nucleico en el sistema hospedante.

20 Tales vectores se construyen fácilmente utilizando métodos convencionales o disponibles en el comercio.

- Otro objeto de la invención es una célula recombinante que comprende un vector de expresión como el que se ha descrito anteriormente, o un polinucleótido tal como el que se ha descrito anteriormente. Según la invención, ejemplos que se pueden utilizar como células hospedantes son células eucariotas, como las células animales, vegetales, de insecto y de levadura; y células procariotas, como *E. coli*. Los medios por los que el vector que lleva el gen se puede introducir en las células comprenden principalmente la microinyección, la electroporación, la transducción o la transfección con la ayuda de dextrano-DEAE, la lipofección, el fosfato de calcio u otros procedimientos conocidos por el experto en la técnica. En un modo de realización preferida, se utilizan vectores de expresión eucariotas que funcionan en las células eucariotas. Ejemplos de tales vectores comprenden los vectores víricos tales como los retrovirus, adenovirus, virus del herpes, virus de la vacuna, virus de varicela, poliovirus, lentivirus, vectores de expresión bacterianos o plásmidos tales como pCDNA5. Las líneas celulares eucariotas preferidas comprenden células COS, células CHO, células HEK, células BHK, células PerC6, células HeLa, células NIH/3T3, 293 (ATCC nº CRL1573), células T2, células dendríticas o monocitos.
- La proteína de la invención se puede producir en la leche de animales transgénicos.
- En este caso, según un primer aspecto, la expresión de una secuencia de ADN que comprende un gen que codifica la proteína según la invención se controla por un promotor de caseína de mamífero o un promotor de suero láctico de mamífero, no controlando naturalmente dicho promotor la transcripción de dicho gen, y conteniendo la secuencia de ADN además una secuencia de secreción de la proteína. La secuencia de secreción comprende una señal de secreción interpuesta entre el gen y el promotor.
- El animal transgénico utilizado no solamente es capaz de producir la proteína deseada, sino también de transmitir esta capacidad a su descendencia. La secreción de la proteína en la leche facilita la purificación y evita la utilización de productos sanguíneos. El animal se puede seleccionar entre cabra, coneja, oveja o vaca.
- La proteína según la invención se puede utilizar como un medicamento. En consecuencia, la proteína según la invención se puede introducir en una composición farmacéutica. En particular, la proteína según la invención se puede utilizar para el tratamiento de trastornos de la coagulación, principalmente de trastornos hemorrágicos.
- La composición farmacéutica de la invención se puede combinar con excipientes farmacéuticamente aceptables, y eventualmente con matrices de liberación prolongada, como los polímeros biodegradables, para formar una composición terapéutica.
- La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intratecal, intra-ocular, intra-cerebral, transdérmica, local o rectal. El principio activo, solo o en asociación con otro principio activo, puede entonces administrarse bajo una forma de administración unitaria, mezclado con vehículos farmacéuticos clásicos. Formas de administración unitarias comprenden las formas para la vía oral tales como los comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual y bucal, los aerosoles, implantes subcutáneos, transdérmica, tópica, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, subcutánea, intratecal, las formas de administración por vía intranasal y las formas de administración rectal.
- Preferentemente, la composición farmacéutica contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable para una formulación susceptible de ser inyectada. Se puede tratar en particular de fórmulas isotónicas, estériles, soluciones salinas (con fosfato monosódico o disódico, cloruro sódico, potásico, cálcico o magnésico y análogos, o mezclas de tales sales), o composiciones liofilizadas, que, cuando se les añade agua estéril o suero fisiológico según el caso, permiten la constitución de soluciones inyectables.
- Las formas farmacéuticas apropiadas para una utilización inyectable comprenden soluciones acuosas estériles o dispersiones, formulaciones oleosas, y comprenden aceite de sésamo, aceite de cacahuete, y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida ya que se tiene que inyectar con una jeringa. Tiene que ser estable en las condiciones de fabricación y de almacenamiento y tiene que preservarse de la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos.
- Las dispersiones según la invención pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos o sus mezclas, o en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y utilización, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.
- El vehículo farmacéutico aceptable puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, la glicerina, el propilenglicol, el polietilenglicol, y análogos), mezclas apropiadas de los

mismos, y/o aceites vegetales. La fluidez conveniente puede mantenerse, por ejemplo, por la utilización de un tensioactivo, tal como la lecitina. La prevención de la acción de microorganismos se puede provocar por diferentes agentes bacterianos y antifúngicos, por ejemplo, los parabenos, el clorbutanol, el fenol, el ácido sórbico o incluso el timerosal. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se pueden provocar por la utilización en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, el monoestearato de aluminio o la gelatina. Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando sustancias activas en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con otros varios ingredientes enumerados anteriormente, llegado el caso, seguido por una esterilización por filtración, si es necesario. Como regla general, las dispersiones se preparan incorporando los distintos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios entre los que se han enumerado anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos son el secado al vacío y la liofilización. Durante la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación posológica y en una cantidad terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas galénicas, tales como las soluciones inyectables descritas anteriormente, aunque se pueden utilizar igualmente las cápsulas de liberación de medicamento o similares. Para la administración parenteral en una solución acuosa por ejemplo, la solución debe estar tamponada convenientemente y el diluyente líquido se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son convenientes particularmente para una administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles que se pueden utilizar son conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, se puede disolver una dosis en 1 ml de solución de NaCl isotónica y después se añade a 1000 ml de líquido apropiado o inyectarse en el sitio de la perfusión propuesto. Se deben producir necesariamente ciertas variaciones de la posología en función del estado del sujeto tratado.

La composición farmacéutica de la invención se puede formular en una mezcla terapéutica que comprende aproximadamente 0,0001 a 1,0 miligramos, o bien aproximadamente de 0,001 a 0,1 miligramos, o bien de 0,1 a 1,0 miligramos, incluso aproximadamente 10 miligramos por dosis o más. Se pueden administrar igualmente dosis múltiples. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específica para un paciente en particular dependerá de varios factores, que comprende el trastorno que se trata y la gravedad de la enfermedad, la actividad del compuesto específico que se emplee, la composición específica utilizada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y el régimen alimentario del paciente, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto específico utilizado, la duración del tratamiento, o los medicamentos utilizados en paralelo.

Los ejemplos siguientes se dan con el fin de ilustrar diferentes modos de realización de la invención.

#### 35 Leyenda de las figuras

Figura 1: Estructura del factor X nativo humano.

40 Figura 2: Estrategias de desarrollo de los mutantes.

La familia 1 engloba los mutantes que comprenden las mutaciones A o A'.

45 La familia 2 reagrupa los mutantes que comprenden la mutación B.

La familia 3 reagrupa los mutantes que comprenden la mutación C o C'.

Figura 3: Nivel de expresión de los factores variantes producidos en CHO.

50 Las 3 familias de FX se expresan a continuación de una transfección en CHO. Se analizaron por triplicado los sobrenadantes el día 7 con el kit Zymutest FX (Hyphen). Las concentraciones ( $\mu\text{g/ml}$ ) se indican en las ordenadas. Las desviaciones estándar se indican por encima de los histogramas. Familia 1, barra gris; familia 2, barra negra; familia 3, barra blanca.

55 Figura 4: Nivel de expresión de los factores X y variantes producidas en HEK.

Las 3 familias de FX se expresan después de una transfección en HEK293S. Se analizaron por triplicado los sobrenadantes a los 7 días con el kit Zymutest FX (Hyphen). Las concentraciones ( $\mu\text{g/ml}$ ) se indican en las ordenadas. Las desviaciones estándar se indican por encima de los histogramas. Familia 1, barra gris; familia 2, barra negra; familia 3, barra blanca.

Figura 5: Actividad cronométrica de los factores X y variantes producidas en CHO en el plasma deficiente en Factor X.

Las 3 familias de FX se expresan después de una transfección en CHO-S. Se analizaron al menos por duplicado los sobrenadantes a los 7 días por un ensayo TP en el dispositivo STAR (Stago). Los tiempos de coagulación permiten calcular una actividad específica (en s/ ( $\mu$ g/ml)) y se transforma después en porcentaje de la actividad del factor X recombinante salvaje. Estos valores se presentan en las ordenadas. Las desviaciones estándar se indican por encima de los histogramas. Familia 1, barra gris; familia 2, barra negra; familia 3, barra blanca. \* FX-Kal2 familia 3, no realizado.

Figura 6: Actividad de los factores X variantes de la familia 1 producidos en CHO después de la activación por la fracción RVV-X.

Las variantes FX de la familia 1 se expresan después de una transfección en CHO-S. Se incubaron los sobrenadantes a los 7 días con dos concentraciones de FX (al menos por duplicado) en presencia de la fracción RVV-X del veneno de víbora de Russel. La aparición de FXa se midió a continuación de la hidrólisis del sustrato pNAPEP 1025 405 nM. Las velocidades iniciales de transformación (mODU/min/nM) se compararon con los de FX-WT, que se fija al 100 %. Se establece la media de valores de las dos concentraciones y se presenta en las ordenadas. Las desviaciones estándar se indican por encima de los histogramas.

Figura 7: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 en un grupo de plasma deficiente en Factor VIII tras la activación por el factor tisular (1 pM).

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

- en ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

La muestra de grupo de plasma normal se representa por la curva negra (●) y la deficiente en FVIII por (○). Las curvas correspondientes al plasma deficiente suplementado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (x en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (x con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se utilizaron a 5  $\mu$ g/ml excepto el FX-Kal2 y 3 que, por razones técnicas, se utilizó a 3,5 y 1,65  $\mu$ g/ml respectivamente.

Figura 8: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o sus variantes de la familia 2 en un grupo de plasma deficiente en factor VIII después de la activación por cefalina.

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

- en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

La muestra de grupo normal se representa por la curva negra (●) y la deficiente en FVIII por (○). Las curvas correspondientes al plasma deficiente suplementado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX- Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se utilizaron a 5  $\mu$ g/ml excepto el FX-Kal2 y 3 que, por razones técnicas, se utilizaron a 3,5 y 1,65  $\mu$ g/ml respectivamente.

Figura 9: Velocidades de los trombogramas obtenidos por la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 a un grupo de plasma deficiente en Factor VIII, tras la activación por el factor tisular o de la cefalina.

Se presentan los valores de las velocidades (en nM/min de la trombina generada) resultantes de las figuras 7 y 8. A destacar que los FX-Kal2 y 3 (\*) se utilizando a 3,5 y 1,65  $\mu$ g/ml respectivamente en lugar de los 5  $\mu$ g/ml de los otros FX y variantes. Barras blancas, valores obtenidos por una activación con el factor tisular (1 pM); barras negras, valores obtenidos por una activación con cefalina.

Figura 10: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 en un grupo de plasma deficiente en Factor IX tras la activación por el factor tisular (1 pM).

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

- en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

- 5 La muestra de grupo normal se representa por la curva negra (●) y la deficiente en FVIII por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se utilizaron a 5 µg/ml excepto para el FX-Kal2 y 3 que, por razones técnicas, se utilizaron a 3,5 y 1,65 (µg/ml respectivamente).
- 10

Figura 11: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 a un grupo de plasma deficiente en factor IX tras la activación con cefalina.

- 15 - en las abscisas: el tiempo (en minutos)
- en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

- 20 La muestra de grupo normal se representa por la curva negra (●) y la deficiente en FVIII por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml ó 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se utilizaron a 5 µg/ml excepto para el FX-Kal2 y 3 que, por razones técnicas, se utilizaron a 3,5 y 1,65 µg/ml respectivamente.
- 25

Figura 12: Velocidades de los trombogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 en un grupo de plasma en factor IX, tras la activación por el factor tisular (1 pM) o de cefalina.

- 30 Se presentan los valores de las velocidades (en nM/min de trombina que se genera) resultantes de las figuras 10 y 11. A señalar que los FX-Kal2 y 3 (\*) se utilizaron a 3,5 y 1,65 µg/ml respectivamente en lugar de los 5 µg/ml para los otros FX y sus variantes. Los resultados se presentan en escala logarítmica. Para mayor legibilidad, los valores inferiores a 1 nM/min de trombina que se genera no se presentan (+). Barras blancas, valores obtenidos por una activación del factor tisular (1 pM); barras negras, valores obtenidos por una activación con cefalina.
- 35

Figura 13: Activación por la trombina del FX-WT y variantes de la familia 2.

- 40 La activación del FX-WT y algunas de sus variantes de la familia 2 se realizó en presencia de trombina (10 nM) en tampón Hepes que contenía el sustrato Pefachrome FXa 8595. Se siguió la aparición de paranitroanilida liberada por el FXa generado a 405 nm a lo largo del tiempo. Se utilizó el factor X activado, a diferentes concentraciones, como control positivo.

- 45 Figura 14: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente en factor VIII después de la activación por el factor tisular.

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

- en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

- 50 La muestra de grupo de plasma normal se representa por la curva negra (●) y el deficiente en FVIII por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se han utilizado a 7,5 µg/ml excepto para el FX-Kal3 que, por razones técnicas, se han utilizado 1,65 µg/ml.
- 55

- 60 Figura 15: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente en Factor VIII después de la activación con cefalina

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

- en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

- 5 La muestra de grupo normal se representa por la curva negra (●) y el deficiente en FVIII por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes han 10 utilizado a 7,5 µg/ml excepto para el FX-Kal3 que, por razones técnicas, se ha utilizado a 1,65 µg/ml.

Figura 16: Velocidades de los trombogramas que obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente en factor VIII, después de la activación por el factor tisular (1 pM) o de cefalina

15 Se presentan los valores de las velocidades (en nM/min de trombina generada) resultantes de las figuras 14 y 15. A señalar que el FX-Kal3 (\*) se utilizó a 1,65 µg/ml en lugar de los 7,5 µg/ml para los otros FX y sus variantes. El valor de FX-WT es la media de dos experimentos. Para mayor legibilidad, los valores inferiores a 1 nM/min de trombina generada no se representan (+). Barras blancas, valores obtenidos por una activación del factor tisular (1 pM); 20 barras negras, valores obtenidos por una activación con cefalina.

Figura 17: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente en factor IX después de la activación por el factor tisular

25 - en las abscisas: el tiempo (en minutos)

- en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

30 La muestra de grupo normal se representa por la curva negra (●) y el deficiente en FVIII por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se han utilizado a 7,5 µg/ml excepto para el FX-Kal3 que, por razones técnicas, se han utilizado a 1,65 µg/ml.

35 Figura 18: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente en factor IX después de la activación con cefalina

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

- en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

40 La muestra de grupo de plasma normal se representa por la curva negra (●) y el deficiente en FIX por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FIX se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se han utilizado a 7,5 µg/ml excepto para el FX-Kal3 que, por razones técnicas, se han utilizado a 1,65 µg/ml.

50 Figura 19: Velocidades de los trombogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente en factor IX, después de la activación con el factor tisular (1 pM) o cefalina

55 Se presentan los valores de las velocidades (en nM/min de trombina generada) resultantes de las figuras 17 y 18. A señalar que los FX-Kal3 (\*) se utilizaron a 1,65 µg/ml en lugar de los 7,5 µg/ml para los otros FX y sus variantes. El valor de FX-WT es la media de dos experimentos. Para mayor legibilidad, los valores inferiores a 1 nM/min de trombina generada no se representan (+). Barras blancas, valores obtenidos por una activación del factor tisular (1 pM); barras negras, valores obtenidos por una activación con cefalina.

60 Figura 20: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente en factor VIII después de la activación con factor tisular

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

- en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

5 La muestra de grupo de plasma normal se representa por la curva negra (●) y el deficiente en FVIII por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆ y ...), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se han utilizado a 7,5 µg/ml excepto para el FX-Kal3 que, por razones técnicas, se han utilizado a 1,65 µg/ml.

10 Figura 21: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente en factor VIII después de la activación por cefalina

15 - en las abscisas: el tiempo (en minutos)

20 - en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

25 La muestra de grupo de plasma normal se representa por la curva negra (●) y el deficiente en FVIII por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FVIII se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆ y ...), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se han utilizado a 7,5 µg/ml excepto para el FX-Kal3 que, por razones técnicas, se ha utilizado a 1,65 µg/ml.

30 Figura 22: Velocidades de los trombogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente en factor VIII, después de la activación por factor tisular (1 pM) o cefalina

35 Se presentan los valores de las velocidades (en nM/min de trombina generada) resultantes de las figuras 20 y 21. A señalar que el FX-Kal3 (\*) se utilizó a 1,65 µg/ml en lugar de los 7,5 µg/ml para los otros FX y sus variantes. El valor de FX-WT es la media de dos experimentos. Barras blancas, valores obtenidos por una activación del factor tisular (1 pM); barras negras, valores obtenidos por una activación con cefalina.

40 Figura 23: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente en factor IX después de la activación con factor tisular

45 - en las abscisas: el tiempo (en minutos)

50 - en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

55 La muestra de grupo de plasma normal se representa por la curva negra (●) y el deficiente en FIX por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FIX se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (△), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se han utilizado a 7,5 µg/ml excepto para el FX-Kal3 que, por razones técnicas, se ha utilizado a 1,65 µg/ml.

60 Figura 24: Trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente en factor IX después de la activación por cefalina

65 - en las abscisas: el tiempo (en minutos)

70 - en las ordenadas: la concentración máxima de trombina observada (en nM)

75 La muestra de grupo de plasma normal se representa por la curva negra (●) y el deficiente en FIX por (O). Las curvas correspondientes al plasma deficiente sobrecargado con 1 U/ml o 0,1 U/ml de FIX se representan con los símbolos ■ y □ respectivamente. Los símbolos que representan los FX de tipo salvaje y las variantes son los

siguientes: FX-WT (◆), FX-control+ (◇), FX-IIa (▲), FX-PAR1 (Δ), FX-PAR1M (X en línea continua), FX-FIXal (\*), FX-FIXa2 (X con curva de puntos), FX-Kal1 ( ), FX-Kal2 ( ) y FX-Kal3 (línea continua sin símbolo). El factor X o sus variantes se han utilizado a 7,5 µg/ml excepto para el FX-Kal3 que, por razones técnicas, se ha utilizado a 1,65 µg/ml.

- 5 Figura 25: Velocidades de los trombogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente en factor IX, después de la activación con el factor tisular (1 pM) o cefalina
- 10 Se presentan los valores de las velocidades (en nM/min de trombina generada) resultantes de las figuras 23 y 24. A señalar que, el FX-Kal3 (\*) se ha utilizado a 1,65 µg/ml en lugar de los 7,5 µg/ml para los otros FX y sus variantes. El valor de FX-WT es la media de dos experimentos. Barras blancas, valores obtenidos por una activación del factor tisular (1 pM); barras negras, valores obtenidos por una activación con cefalina.

## 15 Ejemplos

Ejemplo 1: Generación de los ADN complementarios de las variantes de factores X

### 20 1- Generalidades

25 Las secuencias de nucleótidos y proteínas de las diferentes construcciones se proporcionan en el listado de secuencias, y se resumen en la tabla de la descripción. La molécula de FX salvaje se llama FX-WT (SEC ID N° 7), que corresponde a un FX humano en el que la secuencia de nucleótidos se ha optimizado. Esta molécula servirá de control para las tres familias de moléculas mutadas.

30 35 Las moléculas mutadas se denominan en función del sitio de escisión situada secuencia arriba de la cadena pesada. El FX-control+ corresponde al sitio de reconocimiento de la trombina en el fibrinógeno, o fibrinopéptido A. Las moléculas mutadas según la invención se denominan respectivamente FX-IIa (sitio de consenso de escisión de la trombina), FX-PAR1 (sitio modificado de escisión de la trombina en el receptor PAR1), FX-PAR1M (sitio modificado de escisión de la trombina en el receptor PAR1 sin el sitio de glicosilación), FX-FIXa1 (sitio de escisión 1 del FXIa sobre el FIX), FX-FIXa2 (sitio de escisión 2 del FXIa en el FIX), FX-Kal1 (sitio de escisión 1 de la Calicreína en el FXII), FX-Kal2 (sitio de escisión 2 de la Calicreína en el FXII) y FX-Kal3 (sitio de escisión 3 de la Calicreína en el FXII).

40 45 Como se muestra en la figura 2, cada uno de estos sitios se presentan en un entorno diferente (familia), a saber:

- o bien en la familia 1 que consiste en la sustitución de 6 o 10 aminoácidos secuencia arriba del sitio de escisión del péptido de activación (mutación A o A');
- o bien en la familia 2 que consiste en la inserción de las mismas secuencias secuencia arriba del sitio de escisión del péptido de activación (mutación B); o
- o bien en la familia 3 que consiste en la inserción de estas secuencias secuencia arriba del sitio de escisión del péptido de activación, acoplado a la delección de una parte del péptido de activación (mutación C o C').

50 De este modo, las proteínas de la secuencia SEC ID N° 9 a 16 corresponden a la secuencia SEC ID N° 7, en la que se ha insertado una mutación A o A'. Estas proteínas pertenecen entonces a la familia 1.

Las proteínas de la secuencia SEC ID N° 18 a 25 corresponden a la secuencia SEC ID N° 7, en la que se ha insertado una mutación B. Estas proteínas pertenecen entonces a la familia 2.

Finalmente, las proteínas de secuencia SEC ID N° 27 a 34 corresponden a la secuencia SEC ID N° 7, en la que se ha insertado una mutación C o C'. Estas proteínas pertenecen a la familia 3.

## 55 Las secuencias SEC ID N° 8, 17 y 26 corresponden a un FX-control+, y son comparativas.

### 2- Protocolo experimental

60 Las secuencias específicas de cada variante se introducen por PCR de ensamblaje o Infusión, con la ayuda de cebadores diseñados juiciosamente para permitir la inserción y/o la delección de secuencias nucleotídicas, en el seno

de una secuencia nucleotídica sintética que codifica el FX optimizado para la expresión en el *Homo sapiens* (SEC ID N° 35).

#### 2.1. Preparación del vector pCEP4-FXWT4HS-gs que codifica el FX humano

El vector de clonación pUC57 que contiene el gen sintético optimizado para la expresión en el *Homo sapiens* y preparado por Genescrypt se digiere como el vector de expresión pCEP4 (Life Technologies) por las enzimas BamHI e HindIII. La inserción correspondiente al gen de FX (FXWT4HSgs) y el vector pCEP4 digerido se purifican por Nucleospin Extract II (Clonetech Laboratories) antes de unirse entre ellos por la T4 ligasa. El producto de la unión se utiliza para transformar bacterias Top10 (Life Technologies). La presencia de la inserción en las colonias bacterianas se determina por la digestión del plásmido por las enzimas BamHI e HindIII y el paso del producto de digestión sobre gel de agarosa para detectar una banda de 1519 pb. Se verifica el ADNc por secuenciación utilizando los cebadores CMVs1 (5'-GGGACTTCCCTACTTGGCAGT-3' SEC ID N° 36) y SV40-3'UTR (5'-TTCACTGCATTCAAGTTGTGGT-3' SEC ID N° 37).

#### 2.2- Preparación del vector OptiCHO FXWT4HS que codifica el FX humano

Para una expresión óptima de las variantes, estas últimas, así como la molécula salvaje, se preparan en el vector OptiCHO.

A partir del vector pCEP4-FXWT4HS-gs, se amplifica el ADNc de la secuencia de FXWT4HS por PCR (kapa HiFi; Biosystem) con los cebadores 5'FXWT y 3'FX-Swal.

El producto PCR de 1551 pb se purifica utilizando el Nucleospin Extract antes de digerirse por las enzimas NheI y Swal, todo como el vector de destino OptiCHO. Se purifican de nuevo sobre el Nucleospin Extract después de la digestión.

La inserción y el vector se unen entre sí por la T4 ligasa antes de que el producto de la unión se integre en bacterias competentes Top 10. Tras la amplificación bacteriana en presencia de ampicilina, las colonias bacterianas se muestrean en una placa de Petri y se criban por PCR para la búsqueda de una amplificación de 296 pb con los cebadores 5'ef1a y 3FX, que es un signo de la presencia de la inserción que codifica el FX en el vector OptiCHO. El cribado por PCR se completa con un cribado de los vectores purificados por digestión enzimática con las enzimas Nhe I y Swal para buscar en gel de agarosa un fragmento de 1538 pb. El vector OptiCHO- FXWT4HS se secuencia con los cebadores:

- 5'ef1a: 5'-GTGGAGACTGAAGTTAGGCCAG-3' (SEC ID N° 38)
- 3FX: 5'-CTTCATTCCTCCAGGAAAGAGTTGGC-3' (SEC ID N° 39)
- 2BGHPA: 5'-CAGATGGCTGGCAACTAGAA-3' (SEC ID N° 40)

#### 2.3. Preparación de las variantes de la familia 1

La preparación de las inserciones que codifican los ADNc de las variantes de la familia 1 se efectúa según la tabla 1 con la ayuda de PCR de ensamblaje y unión o por la técnica de Infusión utilizando los cebadores enumerados en la tabla 2. La matriz utilizada para las PCR1 y 2 es el vector OptiCHO-FXWT4HS. Los productos de la PCR se tratan con DpnI para digerir el ADN parental. Las amplificaciones de interés se purifican por Nucleospin Extract.

Para las moléculas OptiCHO-FX WTF1D, OptiCHO-FX WTF1G y OptiCHO-FX WTF1I, los amplicones purificados de las PCR 1 y 2 se utilizaron como matriz y se ensamblaron por PCR de ensamblaje según la tabla 1. Los amplicones de las PCR3 purificadas que el vector digirió por NheI y Swal, se ensamblan por unión a la T4 ligasa.

Tabla 1

Variante	PCR1		PCR2		PCR 3 de ensamblaje tras la digestión de PCR 1 y 2	
	Cebadores	Tamaño del amplicón	Cebadores	Tamaño del amplicón	Cebadores	Tamaño del amplicón
FXWT4HSF1 D	5'FXWT+3'FX1d	720	5'FX1d+3'FXSwal	842	5' FX WT+3'FxSwal	1551
FXWT4HSF1 G	5'FXWT+3'FX1g	716	5'FX1g+3'FXSwal	841	5 ' FX WT+3' FxSwal	1551

# ES 2 636 162 T3

FXWT4HSF1I	5'FXWT+3 ' FX1i	716	5'FX1i+3'FXSwal	838	5'FXWT+3'Fx Swal	1551
------------	-----------------	-----	-----------------	-----	------------------	------

Tabla 2

cebadores	SEC ID NO :	secuencias
3'FX1a	41	5'-TCCTTCTGCCAGGAAGTCCTGTGCTGGTTGAAGTCCAGCAGGTCA-3'
3'FX1b	42	5'- TCAGGCCCTCGGCCAGGAAGTCCTGTGCTGGTTGAAGTCCAGCAGGTCA -3'
3'FX1c	43	5'-TGGCGTTGGTGGCCTCTGTGCTGGTTGAAGTCCAGCAGGTCAA-3'
3'FX1d	44	5'-AGGGTGGCCTGGTGCCCCCTGTGCTGGTTGAAGTCCAGCAGGTCA- 3'
3'FX1e	45	5'-TGGTCAGCTTGCTGGTGCCCTTTCAAGGCTGTGCTGGTTGA-3'
3'FX1f	46	5'-TGGTGAAGTCGTTGAAGCCTCTTCAGGCTGTGCTGGTTGAAG-3'
3'FX1g	47	5'-TGGTCATGCTGCTCAGGCCTCTTCAGGCTGTGCTGGTTGAAGT-3'
3'FX1h	48	5'-TGGTCAGGCTGGGAGGGCCTCTTCAGGCTGTGCTGGTTGAAG-3'
3'FX1i	49	5'-TCTGGCCGCAGGACAGGCCTCTTCAGGCTGTGCTGGTTGAAG-3'
3FX-2a	50	5'- CTCCTCTGCCAGGAAGTCCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCAAGGC- 3'
3FX-2b	51	5'- GTCAGGCCCTCGGCCAGGAAGTCCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCA GGC-3'
3FX-2c	52	5'- AGGGTGGCGTTGGTGGCCTCCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCAAGGC -3'
3FX-2d	53	5'- AGGGTGGCCTGGTGGCCTCCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCAAGGC -3'
3FX-2e	54	5'-TCAGCTTGCTGGCCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCAAGGC-3'
3FX-2f	55	5'-GGTGAAGTCGTTGAACCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCAAGGC-3'
3FX-2g	56	5'-ATGCTGCTCAGCCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCAAGGC-3'
3FX-2h	57	5'-GTCAGGCTGGGAGGCCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCAAGGC-3'
3FX-2i	58	5'-TCTGGCCGCAGGACAGCCTAGTCAGATTGTTATGCCCTTTCAAGGC-3'
5'FX1a	59	5'-GCAGAAGGAGGAGGAGTGAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCA-3'
5'FX1b	60	5'-AGGGCCTGACCCCTAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'FX1cbis	61	5'- AGGCCACCAACGCCACCCGTCCCCCTAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTG CAAGGA-3'
5'FX1d	62	5'-CAGGCCACCCCTGAGGCCCTAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAG-3'
5'FX1e	63	5'-ACCAGCAAGCTGACCAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'FX1f	64	5'-CAACGACTTCACCAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'FX1g	65	5'-TGAGCAGCATGACCAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'FX1h	66	5'-CCTCCCAGCCTGACCAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'FX1i	67	5'-TGTCCCTGCCGCCAGAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'fusionFX	68	5'-TCTTCCATTTCAGCTAGCAAGCTTGCCGCCAC-3'
3fusionFX	69	5'-AGCTCTAGACAATTGATTTAACGGATCCTCACTTGCCGTC-3'
5'FXWT	70	5'-ACCAGCTGCTAGCAAGCTTGCCG-3'
3'FX-Swal	71	5'-GAAACTATTAAATGGATCCTCACTTGCCGTCAATCAGC-3'
3FXF3	72	5'-CCAGGTAATGCTATGCCACTGACCTTTGCCCTCTC-3'
5FXF3	73	5'-TCAGTGGCTGATAGCATTACCTGGAAACCTTATGACGC-3'
3FXF3bis	74	5'-GCTAGTTGCCCTGAGCCACTGACCTTTTG-3'
5FXF3bis	75	5'-GCTCAGGCAACTAGCGATAGCATTACCTGGAAACCTTATGACGC-3'
5'er1a	38	5'-GTCAGGACTGAAGTAGGCCAG-3'
3FX	39	5'-CTTCATTCCTCCAGGAAAGAGTTGGC-3'
2BGHPA	40	5'-CAGATGGCTGGCAACTAGAA-3'

5 Para las moléculas OptiCHO-FX WTF1a, OptiCHO-FX WTF1b, OptiCHO-FX WTF1c, OptiCHO-FX WTF1e, OptiCHO-FX WTF1f y OptiCHO-FX WTF1h, los amplicones purificados de las PCR 1 y 2 se generan por PCR según

las condiciones de la tabla 3. Los amplicones purificados de las PCR 1 y 2 se ensamblan por Infusión con el vector digerido previamente por Nhel y Swal y se purifican por Nucleospin Extract.

Tabla 3

5

variante	PCR1		PCR2	
	cebadores	Tamaño del amplicón	cebadores	Tamaño del amplicón
FX4hsF1a	5' fusión FX + 3' FX1a	718	5' FX1A + 3 fusión FX	842
FX4hsF1b	5' fusión FX3'F + X1b	722	5' FX1b + 3 fusión FX	838
FX4hsF1c	5' fusión FX + 3' FX1c	718	5' FX1cbis + 3 fusión FX	859
FX4hsF1e	5' fusión FX + 3' FX1e	714	5' FX1e + 3 fusión FX	839
FX4hsF1f	5' fusión FX + 3' FX1f	716	5' FX1f + 3 fusión FX	814
FX4hsF1h	5' fusión FX + 3' FX1h	716	5' FX1h + 3 fusión FX	839

Para cada variante el vector final se inserta para la transformación bacteriana en unas bacterias Top10. Tras la amplificación bacteriana en presencia de ampicilina, las colonias bacterianas se muestrean en placas de Petri y se criban por PCR para la búsqueda de un amplicón de 296 pb con los cebadores 5'ef1a y 3FX, la señal de la presencia de la inserción que codifica el FX en el vector OptiCHO. Los vectores OptiCHO-FXWTF1a a OptiCHO-FXWTF1i se secuencian con los cebadores:

10

- 5'ef1a

15

- 2BGHPA.

#### 2.4-Preparación de variantes de la familia 2

20

La preparación de las inserciones que codifican los ADNc de las variantes de la familia 2 se efectúan según la tabla 4 por la técnica de PCR y ensamblaje por Infusión utilizando los cebadores enumerados en la tabla 2. La matriz utilizada para las PCR 1 y 2 es el vector OptiCHO-FXWT4HS. Los productos de la PCR se tratan con DpnI para digerir el ADN parental. Las amplificaciones se purifican por Nucleospin Extract. Los amplicones purificados de PCR 1 y 2 se ensamblan por Infusión con el vector OptiCHO digerido previamente por Nhel y Swal y purificado por Nucleospin Extract.

25

Tabla 4:

	PCR1			PCR2		
	Cebadores 5'	Cebadores 3'	Tamaño del amplicón	Cebadores 5'	Cebadores 3'	Tamaño del amplicón
Fx-a	5' fusión FX	3FX-2a	781	5' FX-1a	3 fusión FX	851
Fx-b	5' fusión FX	3FX-2b	758	5' FX-1b	3 fusión FX	847
Fx-c	5' fusión FX	3FX-2c	755	5' FX-1c	3 fusión FX	850
Fx-d	5' fusión FX	3FX-2d	755	5' FX-1d	3 fusión FX	851
Fx-e	5' fusión FX	3FX-2e	748	5' FX-1e	3 fusión FX	848
Fx-f	5' fusión FX	3FX-2f	750	5' FX-1f	3 fusión FX	846
Fx-g	5' fusión FX	3FX-2g	746	5' FX-1g	3 fusión FX	847
Fx-h	5' fusión FX	3FX-2h	749	5' FX-1h	3 fusión FX	848
Fx-i	5' fusión FX	3FX-2i	751	5' FX-1i	3 fusión FX	847

30

Para cada variante el vector final se inserta para la transformación bacteriana en bacterias Top10. Después de la amplificación bacteriana en presencia de ampicilina, las colonias bacterianas se muestrean en placas de Petri y se criban por PCR para buscar un amplicón de 296 pb con los cebadores 5'ef1a y 3FX, señal de la presencia de la inserción que codifica el FX en el vector OptiCHO. Los vectores OptiCHO-FXWTF2a a OptiCHO-FXWTF2i se secuencian con los cebadores:

35

- 5'ef1a

- 2BGHPA

#### 2.5.- Preparación de las variantes de la familia 3

La familia 3 contiene delecciones en el péptido de activación que conviene preparar antes de poder insertar los sitios de escisión enzimática. En este aspecto, se preparan dos vectores intermedios OptiCHO FXWT F3AD para las variantes de la familia 3 F3a a F3d y OptiCHO FXWT F3EI para las variantes de la familia 3 F3e a F3i. Las inserciones de los vectores intermedios se construyen por PCR de ensamblaje según la tabla 5 utilizando el vector OptiCHO FXWT4HS-gs como matriz y los cebadores 5'FXWT, 3'FX-Swal, 3FXF3, 5FXF3, 3FXF3bis y 5FXF3bis enumerados en la tabla 2.

Tabla 5:

	PCR1		PCR2		PCR 3 de ensamblaje después de la digestión de PCR1 y 2	
Vector intermedio	cebadores	Tamaño del amplicón	cebadores	Tamaño del amplicón	cebadores	Tamaño del amplicón
OptiCHO FXWT F3AD	5'FXWT + 3FXF3	598	3FX-Swal + 5FXF3	947	5'FXWT + 3FX-Swal	1521
OptiCHO FXWT F3EI	5'FXWT + 3FXF3bis	595	3FX-Swal + 5FXF3bis	953	5'FXWT + 3FX-Swal	1533

Los productos de las PCR de ensamblaje se purifican por Nucleospin Extract antes de digerirse, al igual que el vector de destino OptiCHO, por las enzimas Nhel y Swal. Se purifican de nuevo por Nucleospin Extract después de la digestión.

La inserción y el vector se unen juntos por la T4 ligasa antes de que el producto de unión se integre en bacterias Top10 competentes. Después de la amplificación bacteriana en presencia de ampicilina, las colonias bacterianas se muestrean en placas de Petri y se criban por PCR para buscar un amplicón de 296 pb con los cebadores 5'ef1a y 3FX, signo de la presencia de la inserción que codifica la variante FX en el vector OptiCHO.

Los vectores intermedios OptiCHO FXWT F3AD y OptiCHO FXWT F3EI se secuencian con los cebadores:

- 5'ef1a

- 3FX

- 2BGHPA

Con la excepción de la molécula OptiCHO FXWT F3A, la preparación de las inserciones que codifican los ADNc de las variantes de la serie 3 se efectúa según la tabla 6 por PCR de ensamblaje utilizando los cebadores enumerados en la tabla 2. La matriz utilizada para las PCR 1 y 2 es el vector OptiCHO FXWT F3AD para las variantes de la familia 3, F3a a F3d y OptiCHO FXWT F3EI para las variantes de la familia 3 F3e a F3i. Los amplicones se purifican por Nucleospin Extract. Los amplicones purificados de las PCR 1 y 2 se ensamblan por PCR de ensamblaje con el vector OptiCHO digerido previamente por Nhel y Swal y se purifican por Nucleospin Extract.

Tabla 6:

	PCR1		PCR2		PCR 3 de ensamblaje después de la digestión de PCR1 y 2	
	Cebadores	Tamaño del amplicón	Cebadores	Tamaño del amplicón	Cebadores	Tamaño del amplicón
Fx-b	5'FXWT + 3FX-2b	723	5FX-1b + 3'FX-Swal	838	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551
Fx-c	5'FXWT + 3FX-2c	720	5FX-1c + 3'FX-Swal	841	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551
Fx-d	5'FXWT + 3FX-2d	720	5FX-1d + 3'FX-Swal	842	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551
Fx-e	5'FXWT + 3FX-2e	713	5FX-1e + 3'FX-Swal	725	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551
Fx-f	5'FXWT + 3FX-2f	715	5FX-1f + 3'FX-Swal	727	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551
Fx-g	5'FXWT + 3FX-2g	711	5FX-1g + 3'FX-Swal	723	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551

Fx-h	5'FXWT + 3FX-2h	714	5FX-1h + 3'FX-Swal	726	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551
Fx-i	5'FXWT + 3FX-2i	716	5FX-1i + 3'FX-Swal	728	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551

Los productos de las PCR de ensamblaje se purifican por Nucleospin Extract antes de digerirse, al igual que el vector de destino OptiCHO, por las enzimas NheI y Swal. Se purifican de nuevo en Nucleospin Extract después de la digestión.

5 La inserción y el vector se unen entre ellos por la T4 ligasa antes de que el producto de ligación se integre en las bacterias Top10 competentes. Tras la amplificación bacteriana en presencia de ampicilina, las colonias bacterianas 10 se muestrean en placas de Petri y se criban por PCR para buscar un amplicón de 296 pb con los cebadores 5'ef1a y 3FX, signo de la presencia de la inserción que codifica la variante FX en el vector OptiCHO.

10 Los vectores finales de la familia 3 se secuencian con los cebadores:

- 5'ef1a

15 - 2BGHPA.

#### Ejemplo 2: Producción de los factores X recombinantes

##### 1 - Protocolo experimental

###### 20 1.1 - Reactivos

Medio de cultivo ProCHO4 ((Lonza) y Freestyle™ F17 (Gibco) L-glutamina (Gibco)

25 Medio de transfección de células CHO-S: Opti-Pro SFM (Gibco).

Medio de transfección de células HEK: Opti-MEM (Gibco).

30 Vitamina K1 (Sigma).

###### 30 1.2 - Protocolo

El factor X de tipo salvaje y sus variantes se producen en células eucariotas CHO-S o HEK-293-Freestyle (Invitrogen) con una expresión transitoria.

35 Las células CHO-S se cultivan en medio ProCH04 y las células HEK 293F en medio F17, suplementadas respectivamente con 4 mM y 8 mM de L-glutamina. Las 2 líneas celulares se cultivan en condiciones agitadas a 135 rpm en una atmósfera controlada (8% de CO<sub>2</sub>) a 37 °C. La víspera del día de la transfección, las células se siembran a una densidad de 7.10<sup>5</sup> células/ml.

40 El día de la transfección, se pre-incuban por separado el ADN (20-30 µg) y 30 µg de agente de transfección (AT) en medio Opti-Pro para CHO-S y Opti-MEM para HEK 293F durante 5 minutos y luego se mezclan e incuban durante 20 minutos para permitir la formación del complejo ADN/AT. El conjunto se añade a una preparación celular de 1.10<sup>6</sup> células/ml en un volumen de 30 ml.

45 En el caso de las co-transfecciones de los FX con la vitamina K epóxido reductasa nativa (VKOR), los 2 vectores se añaden en diferentes proporciones para obtener una cantidad de ADN total de 20-30 µg. La enzima VKOR permite una producción de FX activo en HEK optimizando la gamma-carboxilación. Inmediatamente después de la transfección se añade vitamina K1 (5 µg/ml) en el medio. Las tasas de transfección se evalúan al día siguiente de la transfección con la ayuda de un plásmido de control que expresa GFP (Proteína fluorescente verde). Las producciones se realizan en modo "discontinuo" durante 7 días. Al final de la producción, las células y el sobrenadante se separan por centrifugación. Las células se eliminan y el sobrenadante, se filtra y luego se congela.

#### Ejemplo 3: Medición de la concentración de factor X

##### 55 1 - Protocolo experimental

La concentración de factor X se mide por medio del ELISA comercial Zymutest Factor X (HYPHEN BioMed) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las concentraciones se miden por triplicado utilizando valores de antígeno situados en la zona lineal de detección del ensayo. Para asegurar que las mutaciones introducidas no perturben la medición de la concentración, los FX se depositan en cantidades idénticas y se revelan por inmunotransferencia con un anticuerpo policlonal diferente del que se utiliza en el ELISA (anticuerpo policlonal anti-FX humano (CRYOPEP n° de cat. PAHFX-S) o por coloración tras la SDS-PAGE (datos no mostrados).

## 5 2 - Resultados

### 10 2.1 - Expresión de los factores X variantes expresados transitoriamente en CHO

Las concentraciones de las variantes del factor X (FX) presentes en los sobrenadantes de las células CHO-S transfectadas con los ADNc que codifican las familias 1 a 3 se midieron por el ELISA comercial Zymutest Factor X (figura 3).

15 Como se esperaba, los sobrenadantes de las células CHO no transfectadas (control) no contenían FX. La transfección con los vectores que codificaban los diferentes FX permite obtener tasas que van de 0,5 a 3,06 µg/ml. No hay una gran diferencia en la expresión de los FX de las diferentes familias. Como máximo, el FX-IIa de la familia 3 se expresa 2,1x más fuertemente (2,64 µg/ml) que los de la familia 1 (1,26 µg/ml). Ciertas construcciones permiten 20 obtener el factor X en una concentración más elevada que el factor X de tipo salvaje: son las construcciones FX-IIa (familia 3) y las FX-PAR1 (familia 1 y 3). El FX-Kal3 parece que disminuye la producción del FX.

### 2.2 - Expresión de los factores X variantes expresados transitoriamente en HEK

25 Las concentraciones de las variantes del factor X presentes en los sobrenadantes de las células HEK293S con los ADNc que codifican las familias 1 a 3 se midieron por el ELISA comercial Zymutest Factor X (figura 4). Como se esperaba, los sobrenadantes de las células HEK293S no transfectadas (control) no contenían FX. Las moléculas de la familia 1 se produjeron a una tasa próxima de las del FX-WT (de 0,14 a 1,64 µg/ml). Solo la molécula FX-PAR1 se produce a una tasa más elevada. La molécula FX-Kal3 sigue siendo la molécula que se produce menos. La familia 2 30 se produjo de manera similar para todas las construcciones con valores de expresión de 1,79 a 2,54 µg/ml salvo para la construcción FX-Kal3, producida a una tasa más baja (0,66 µg/ml). La familia 3 se produjo a tasas más bajas de 0,2 a 1,2 µg/ml.

35 En conclusión, ciertas construcciones de los factores X variantes permiten producir el FX a tasas más importantes que el FX-WT:

- son en las CHO, las construcciones FX-IIa (familia 3) y las FX-PAR1 (familias 1 y 3) y
- en las HEK, el FX-PAR1 de la familia 1.

### 40 Ejemplo 4: Medición de la actividad coagulante de las variantes de factor X producidas en CHO-S

#### 1 - Protocolo experimental

45 La actividad cronométrica de los FX variantes producidos por las células CHO-S se midió gracias a un dispositivo STAR (Stago) en presencia de plasma deficiente en FX.

El plasma deficiente en FX, la neoplastina y el tampón Owren- Koller provienen de Stago (Asnières, Francia).

50 El sobrenadante del cultivo concentrado se diluye 1/10 en tampón Owren-Koller antes de añadirse al plasma deficiente en FX. La mezcla se incuba durante 240 segundos a 37°C y después se activa el tiempo de protrombina (TP) añadiendo 100 µl de neoplastina.

55 Los tiempos de coagulación (en s) se transforman en actividad específica del FX.

#### 2 - Resultados

60 Los sobrenadantes concentrados resultantes de diferentes transfecciones en CHO se evaluaron en cuanto a su capacidad para compensar un déficit de factor X. Los sobrenadantes se incubaron en un plasma deficiente en FX y se practicó un ensayo de TP. Los tiempos de coagulación (en s) se transformaron en actividad específica (AS; en segundos por µg de proteína) tras lo cual se calculó el porcentaje de actividad específica con respecto al FX de tipo

salvaje (figura 5). Los resultados son coherentes entre las diferentes familias. Este resultado indica que las diferencias de comportamiento provienen principalmente de los sitios de escisión y no de la manera en que se han clonado.

5 Las construcciones pueden clasificarse en tres categorías: una primera categoría en la que la AS es similar a la del FX-WT (que contiene el FX-control+), una segunda categoría en la que la AS es inferior con respecto a la del control (que contiene FX-IIa, FX-PAR1, FX-PAR1M y FX-Kal3) y una tercera categoría en que la actividad en ausencia de FX es superior a la del FX-WT (que contiene FX-FXla1 y 2, FX-Kal1 y 2). Hay que señalar que la construcción FX-Kal2 de la familia 3 no se pudo analizar por razones técnicas (\* en el gráfico).

10 Estos resultados indican que las modificaciones introducidas y que forman la familia 3 (FX-FXla1 y 2, FX-Kal1 y 2) confieren a las moléculas de factor X una capacidad de coagular más eficaz que el factor X de tipo salvaje en ausencia de factor X endógeno.

15 Ejemplo 5: Medición de la activación de los factores X variantes producidos en CHO-S por la fracción de veneno RVV-X

#### 1 - Protocolo experimental

20 La activación de los FX variantes producidos por las células CHO-S se midió después de la incubación de los sobrenadantes del cultivo en presencia de la fracción anti-factor X del veneno de la víbora de Russell (RVV-X). El factor X activado de control, la fracción X del veneno (RVV-X) y el sustrato pNAPEP 1025 provenían de Haematologic Technologies (Cryopep Montpellier, Francia).

25 Se estudió la activación a 37°C en el tampón siguiente: 25 mM de HEPES, pH 7,4, 0,175 M de NaCl, 5 mM de CaCl<sub>2</sub>, 5 mg/ml de BSA. Para concentraciones de 0 a 100 nM de FX, se utilizó una concentración de 200 mU/ml de RVV-X. Tras 5 min de incubación, la reacción se paró con el tampón Tris a 50 mM, pH 8,8, 0,475 M de NaCl, 9 mM de EDTA. La cantidad de FXa generada se sigue midiendo la velocidad de hidrólisis del sustrato pNAPEP 1025 (250 µM) a 405 nm.

30 2 - Resultados

Los sobrenadantes de CHO que expresan las variantes de la familia 1 se incubaron con el RVV-X. La generación de FXa se midió tras este tratamiento a partir de diferentes concentraciones de FX. La presencia de FXa se cuantifica por la velocidad de aparición de productos del pNAPEP 1025 en solución (en mUDO/min). Esta generación es el reflejo del reconocimiento y de la escisión de los FX por el RVV-X así como de la capacidad del FXa generado para reconocer el sustrato del FX. La media de las velocidades de aparición se hace para las diferentes concentraciones iniciales de FX y este valor se traslada al porcentaje del valor de FX-WT.

40 El análisis de la familia 1 muestra por parte de los resultados similares con los resultados obtenidos en TP, principalmente por los FX-control+, FX-IIa, FX-Kal1, FX-Kal2 y FX-Kal3 (figura 6). Las moléculas FX-Xla1 y 2 muestran una actividad, pero esta vez no superior al FX-WT. Por el contrario, las moléculas FX-PAR1 y FX-PAR1M demuestran una actividad significativa y superior a la observada en TP.

45 Estos resultados indican que los FX-PAR1M y FX-Kal2 de la familia 1 se activan más eficazmente con RVV-X que el FX-WT.

Ejemplo 6: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 2: Activación de la vía extrínseca de la coagulación (FT 1 pM/PL 4 µM) en plasma deficiente en FVIII

#### 1 - Protocolo experimental

##### 1.1 - Reactivos

55 El calibrador de trombina, reactivo PPP inferior, CK-Prest, Fluca Kit (Fluo-tampón + Fluo-sustrato), el PNP y el plasma deficiente en FIX provienen de Stago (Asnières, Francia). El plasma deficiente en FX proviene de Cryopep (Montpellier, Francia). El plasma deficiente en FVIII proviene de Siemens Healthcare (Marburg, Alemania). El FX humano (nº de cat. HCX-0050), el FXa humano (nº de cat. HCXA-0060), provienen de Haematologic Technologies Inc. (Burlington, Vt, EE. UU.). El factor VIII recombinante humano de control proviene de Baxter (Recombinante) (Maurepas, Francia).

## 1.2 - Protocolo

Se considera que 1 unidad de FX (1 U/ml) = 10 µg/ml en el plasma, que corresponde al 100% de tasa de FX en el plasma.

El ensayo de generación de trombina consiste en activar la coagulación ex vivo o bien con la ayuda de una mezcla de factor tisular y fosfolípidos (activación de la vía extrínseca), o bien con la ayuda de cefalina (activación de la vía intrínseca) y la medición posterior de la concentración de trombina generada a lo largo del tiempo.

Los ensayos de generación de trombina se realizan sobre 80 µl de un grupo de plasma que contiene eventualmente los sobrenadantes de células o los controles, en presencia de 20 µl de reactivo PPP (Stago) que contiene al final 1 pM de Factor Tisular (FT) y 4 µM de fosfolípidos (PL). Se pueden utilizar diferentes plasmas, normal, deficiente en factor X, deficiente en factor VIII o deficiente en factor IX.

La reacción se inicia por la adición de 20 µl de Fluca kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>) que constituye el inicio de la medición de la aparición de trombina. La aparición de fluorescencia se mide en un fluorímetro de tipo Fluoroskan Ascent (ThermoLabsystems) con una longitud de onda de excitación de 390 nm y a una longitud de emisión de 460 nm. Los trombinogramas (curvas que representan la intensidad de fluorescencia en función del tiempo) se analizan a continuación gracias al programa de computadora Thrombinoscope™ que transforma el valor de la fluorescencia en nM de trombina por cálculo comparativo.

## 2 - Resultados

Los sobrenadantes se concentraron aproximadamente 20 veces en el VivaSpin20-30 kDa Sartorius a 2500 g durante al menos 1 h hasta la obtención de la concentración deseada. Los plasmas Unicalibrator, así como los plasmas deficientes en FVIII reconstituidos por 0, 0,1 o 1 U/ml se utilizan como controles.

Como se esperaba después de la activación de la coagulación por el factor tisular, el plasma deficiente en FVIII da la señal más débil, que corresponde al ruido de fondo de la experiencia. El plasma Unicalibrator proporciona una señal más débil que el plasma deficiente en FVIII reconstituido por concentraciones de FVIII (0,1 o 1 U/ml). Por el contrario, la reconstitución de un plasma deficiente en FVIII por el FX-WT no permite generar cantidades suficientes de trombina. Esta reconstitución es apenas más fuerte que el plasma deficiente solo (Figura 7, tabla 7).

Nombre del producto	Unicalibrator	Deficiente FVIII	Def FVIII + 1 U/ml rFVIII	Def FVIII + 0,1 U/ml rFVIII	Def FVIII + FX- WT (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-control + (5 µg/ml)	Def FVIII + FX- IIa (5 µg/ml)
Lagtime	7,36	8,19	6,19	8,03	7,86	7,36	7,19
ETP	1271	314	1850,5	1415	1278	1539,5	1618
Peak	135,8	11,89	329,1	154,3	75,96	153,28	184,11
ttPeak	11,87	20,88	8,19	12,03	13,37	11,2	10,7
StartTail	40	56	31	41,5	70,5	44	38,5
Velocity	30,11	0,94	164,55	38,58	13,79	39,92	52,45

Nombre del producto	Def FVIII + FX-PAR1 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-PAR1M (5 µg/ml)	Def FVIII + FX- FXIa1 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX- FXIa2 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX- FXIa3 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-Kal1 (3,5 µg/ml)	Def FVIII + FX- Kal2 (1,65 µg/ml)
Lagtime	6,86	7,36	6,69	7,69	7,19	7,36	7,69
ETP	1604	1534	1582	1467,5	1504	1408	1438
Peak	201,35	169,82	190,67	151,76	167,8	118,53	162,52
ttPeak	10,03	10,87	10,03	11,37	10,53	11,87	11,03
StartTail	36,5	41,5	38	45	42	52	41,5
Velocity	63,52	48,38	57,09	41,24	50,24	26,28	48,66

Tabla 7: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 en un grupo de plasma deficiente de factor VIII tras la activación con el factor tisular (1 pM)

Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 7. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico

(min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

- 5 Todas las moléculas de FX variantes dan una señal más importante que el FX-WT, sugiriendo que su capacidad para generar trombina en ausencia de FVIII aumenta significativamente con respecto al FX-WT (tabla 7). Las velocidades de los mutantes de FX de la familia 2 oscilan entre 2 y 4,5x de las del FX-WT (figura 9, tabla 7). Hay que señalar que se obtiene una velocidad de 2x con una cantidad del FX-Kal2 un 30% más baja (3,5 µg/ml en lugar de 5 µg/ml).
- 10 Los mutantes que permiten generar cantidades de trombina más importantes en ausencia de FVIII son en orden FX-PAR1, FX-FXla1, FX-IIa y FX-Kal1.

Ejemplo 7: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes: vía intrínseca de la coagulación (solo cefalina) en plasma deficiente en FVIII

15 1 - Protocolo experimental

Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6.

- 20 Los ensayos de generación de trombina se realizan en 80 µl de un grupo de plasma normal que contiene eventualmente los sobrenadantes celulares y los controles en presencia de 20 µl de cefalina (CK-Prest reconstituida con 1 ml de H<sub>2</sub>O destilada) y 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor VIII.

25 2 - Resultados

Los sobrenadantes utilizados en el ejemplo 6 se analizaron en TGT tras la activación por la cefalina utilizando los mismos controles.

- 30 Los controles se comportan de la manera esperada, el plasma deficiente en FVIII no permite la generación de IIa y se encuentra un gradiente de eficacia aumentando la dosis de FVIII (tabla 8).

Nombre del producto	Unicalibrator	Deficiente FVIII	Def FVIII + 1 U/ml rFVIII	Def FVIII + 0,1 U/ml rFVIII	Def FVIII + FX- WT (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-control + (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-IIa (5 µg/ml)
Lagtime	19,04	35,73	8,69	20,54	23,88	16,37	13,03
ETP	1149,5	0	1417,5	1089,5	589	1134,5	1284,5
Peak	271,07	3,48	292,17	171,4	35,98	102,19	235,25
ttPeak	21,04	70,46	10,53	24,05	34,4	24,05	16,04
StartTail	36	0	29,5	41,5	67,5	47	33,5
Velocity	135,54	0,10	158,79	48,83	3,42	13,31	78,16

Nombre del producto	Def FVIII + FX-PAR1 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-PAR1M (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-FXla1 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-FXla2 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-FXla3 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-Kal1 (3,5 µg/ml)	Def FVIII + FX-Kal2 (1,65 µg/ml)
Lagtime	15,53	17,54	16,37	19,54	18,37	20,71	19,88
ETP	950,5	892,5	968	805	869	844,5	814
Peak	87,25	71,5	80,35	59,78	68,08	57,78	59,2
ttPeak	22,88	25,72	24,05	28,22	26,39	30,23	28,89
StartTail	46,5	51,5	49,5	57,5	54,5	61	58,5
Velocity	11,87	8,74	10,46	6,89	8,49	6,07	6,57

- 35 Tabla 8: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 en un grupo de plasma deficiente de factor VIII tras la activación con cefalina

Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 8. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico

(min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

El análisis de la familia 2 muestra como se esperaba que el FX de tipo salvaje es la molécula de FX menos activa que muestra una débil actividad residual (3,4 nM/s). Todas las demás moléculas muestran una capacidad más alta de generar trombina (tabla 8). Las moléculas FX-Kal-1 a 3, FX-FXI- 2 y FX-PAR1M muestran una actividad un poco más fuerte (6,6 a 8,7 nM/s) pero menos que las construcciones FX-control+, FX-PAR1 y FX-FXI-1 (10,5-13,3 nM/s). Por el contrario la molécula FX-IIa permite obtener una señal comprendida entre los valores obtenidos por 0,1 y 1 U/ml de FVIII (78,2 nM/s) corrigiendo de manera más eficaz la deficiencia de FVIII. Estas diferencias en las velocidades muestran por los mutantes una eficacia superior de 1,8x (más por el mutante FX-Kal2 a 3,5 µg/ml) a 22,8x (para el mutante FX-IIa) para generar trombina (figura 9).

En conclusión, varios mutantes de FX tienen la capacidad de restaurar la coagulación en ausencia de FVIII tras la activación por el factor tisular y la cefalina.

Ejemplo 8: Medición en tiempo de la generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 2: Activación de la vía extrínseca de la coagulación (FT 1 pM/ PL 4 µM) en plasma deficiente en FIX

## 20 1 - Protocolo experimental

Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6.

25 Los ensayos de generación de trombina se realizaron sobre 80 µl de un grupo de plasma normal que contenía eventualmente los sobrenadantes de células y los controles en presencia de 1 pM de Factor tisular (FT) y 4 µM de fosfolípidos (PL) y 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son o bien normales o bien deficientes en factor IX.

## 30 2 - Resultados

30 Los sobrenadantes utilizados en el ejemplo 6 se analizaron en TGT tras la activación con el factor tisular utilizando como controles, un plasma normal (Unicalibrator) o un plasma deficiente en FIX reconstituido con 0, 0,1 o 1 U/ml de FIX plasmático (figura 10, tabla 9).

35 El plasma deficiente en FIX es negativo (no permite la generación de IIa) y su reconstitución con FIX le permite generar cantidades importantes de trombina. Sin embargo, no hay diferencia cuantitativa entre las dos concentraciones de FIX utilizadas, lo que sugiere que ambas permiten formar una cantidad máxima de IIa (tabla 9).

Nombre del producto	Unicalibrator	Deficiente FIX	Def FIX + FIX 1 U/ml	Def FIX + FIX 0,1 U/ml	Def FVIII + FX- WT (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-control+ (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-IIa (5 µg/ml)
Lagtime	7,33	4,5	4,83	5	6,67	6,67	6,67
ETP	1216	295	1645	1623,5	1251	1533	1540,5
Peak	97,46	9,74	292,04	283,36	59,18	112,48	138,17
ttPeak	12,83	19	7,67	7,83	14	12,83	12,5
StartTail	47	68	23,5	24,5	66	46,5	38
Velocity	17,72	0,67	102,83	100,13	8,07	18,26	23,70

Nombre del producto	Def FVIII + FX-PAR1 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-PAR1M (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-FXIa1 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-FXIa2 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-FXIa3 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-Kal1 (3,5 µg/ml)	Def FVIII + FX-Kal2 (1,65 µg/ml)
Lagtime	6,67	6,67	6,5	7	6,67	6,33	7
ETP	1483	1506	1580,5	1446	1457,5	1523,5	1483
Peak	160,46	125,64	125,15	97,1	123,59	85,83	103,73
ttPeak	11	11,83	11,83	12,67	11,67	13,33	12,83
StartTail	35,5	43	43,5	54,5	43	61,5	60
Velocity	37,06	24,35	23,48	17,13	24,72	12,26	17,79

40 Tabla 9: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 en un grupo de plasma deficiente de factor IX tras la activación con el factor tisular (1 pM)

Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 10. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

En este ensayo, todos los mutantes permiten generar cantidades de IIa más altas que el FX-WT. Las diferencias sin embargo son menos elevadas que en ausencia de FVIII: así como la velocidad varía de 1,50x (para FX-Kal2 a 3,5 (g/ml) a 4,60x (para FX-PAR1). Además de este mutante, las moléculas FX-IIa, FX-PAR1M, FX-FXla1 y FX-Kal1 son las más eficaces (figura 12, tabla 9).

Ejemplo 9: Medición en tiempo de la generación de trombina (T6T) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 2: Activación de la vía intrínseca de la coagulación (cefalina) en plasma deficiente en FIX

#### 15 1 - Protocolo experimental

Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6.

20 Los ensayos de generación de trombina se realizan sobre 80 lI de un grupo de plasma normal que contenía eventualmente los sobrenadantes de células y los controles en presencia de cefalina (CK-Prest reconstituida con 1 ml de H<sub>2</sub>O destilada) y de 20 lI de fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son o bien normales o bien deficientes en factor IX.

#### 25 2 - Resultados

25 Los sobrenadantes utilizados en el ejemplo 6 se analizaron en TGT tras la activación por cefalina utilizando como controles, un plasma normal (Unicalibrator) y un plasma deficiente en FIX reconstituido con 0, 0,1 o 1 U/ml de FIX plasmático (figura 11, tabla 10).

30 El plasma deficiente en FIX es negativo (no permite la generación de IIa) y su reconstitución con FIX le permite generar cantidades importantes de trombina. Sin embargo, no hay diferencia cuantitativa entre las dos concentraciones de FIX que se utilizan, lo que sugiere que forman una cantidad máxima de IIa (tabla 10).

Nombre del producto	Unicalibrator	Deficiente FIX	Def FIX + FIX 1 U/ml	Def FIX + FIX 0,1 U/ml	Def FVIII + FX- WT (5 µg/m)	Def FVIII + FX-control + (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-IIa (5 µg/ml)
Lagtime	29,17	0	13	13,33	36,67	28	22,17
ETP	1209	0	1539,5	1521,5	0	734	1528,5
Peak	252,9	0	378,46	370,94	12,79	62,02	240,9
ttPeak	31,67	0	14,67	15	51,83	36,83	26,83
StartTail	47	0	30	30,5	0	57	40
Velocity	101,16	0,00	226,62	222,12	0,84	7,02	51,70

Nombre del producto	Def FVIII + FX-PAR1 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-PAR1M (5 µg/ml)	Def FVIII + FX- FXla1 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX- FXla2 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX- FXla3 (5 µg/ml)	Def FVIII + FX-Kal1 (3,5 µg/ml)	Def FVIII + FX- Kal2 (1,65 µg/ml)
Lagtime	22,17	25,33	25,5	29,5	26,67	29,33	28,5
ETP	452,5	407	370,5	327,5	385	319,5	310,5
Peak	31,86	25,82	22,34	17,99	22,39	17,05	17,53
ttPeak	32,33	36,17	37	42	38	41,67	39,83
StartTail	54,5	62,5	63	70	67,5	70	69,5
Velocity	3,14	2,38	1,94	1,44	1,98	1,38	1,55

Tabla 10: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 2 en un grupo de plasma deficiente de factor IX tras la activación con cefalina

40 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 11. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico

(min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

Después de la inducción de la coagulación por la cefalina, solamente tres moléculas permiten generar significativamente más trombina que el FX-WT, son FX-IIa, FX-control+ y FX-PAR1 con una velocidad 61x, 8,3x y 3,8x más alta que la del FX-WT respectivamente (figura 12, tabla 10). Los otros mutantes tienen de todas formas velocidades más altas que las del FX-WT.

En conclusión, todos los mutantes estudiados permiten generar trombina en ausencia de FIX cualquiera que sea la inducción utilizada. Los mutantes FX-IIa, FX-control+ y FX-PAR1 son los más eficaces.

Ejemplo 10: Activación por la trombina de los factores X variantes de la familia 2 y de tipo salvaje producidos en HEK

#### 1 - Protocolo experimental

La activación de los FX variantes producidos por las células HEK en presencia de la Vitamina K epóxido reductasa (VKOR) se midió después de la incubación de los sobrenadantes del cultivo en presencia de trombina. El factor X activado de control, la. trombina y el sustrato Pefachrome FXa8595 provenían de Haematologic Technologies (Cryopep Montpellier, Francia).

Los fosfolípidos provenían de Diagnostica Stago (Asnières, Francia).

La activación se estudió a 37°C en el tampón siguiente: 25 mM de HEPES, pH 7,4, 0,175 M de NaCl, 5 mM de CaCl<sub>2</sub>, 5 mg/ml de BSA. Para concentraciones de 42,5 y 8,5 nM de FX, se utilizó una concentración 10 nM de trombina y 4 μM de fosfolípidos. Después de 1 hora de incubación a 37°C, se sigue la cantidad de FXa generada midiendo la velocidad de hidrólisis del sustrato Pefachrome FXa8595 (250 μM) a 405 nm.

#### 2 - Resultados

Con el fin de verificar que los sitios destinados a la escisión por la trombina estén bien reconocidos por esta enzima, los sobrenadantes concentrados del FX-WT, FX-control+ y FX-IIa se incubaron en presencia de trombina. La aparición de FXa se midió por la aparición del producto de degradación del sustrato (figura 13). Se utilizó FXa plasmático como control positivo. La cinética de aparición del producto con los mutantes no se puede comparar directamente con la del FXa debido a que estas moléculas tienen que estar activadas antes de liberar actividad. Por otra parte, al ser de material compuesto los sitios de escisión por la trombina, la activación de las moléculas no es forzosamente óptima. En efecto, todas las moléculas conservaban la zona original secuencia abajo del sitio de escisión, sólo se modifican las partes secuencia arriba. La cinética de degradación del sustrato de FXa de las moléculas recombinantes es, en consecuencia, diferente de las del FXa.

Los resultados obtenidos confirman los datos obtenidos en TGT con, como se esperaba, los FX plasmático y WT negativos, ya que no tienen sitio de reconocimiento de la trombina. Los FX-IIa y FX-control+ son, por el contrario, capaces de activarse por la trombina y liberar FXa. Como en la medición de TGT, el FX-IIa se activa más eficazmente que el FX-control+.

Ejemplo 11: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 1: vía extrínseca de la coagulación (FT 1 pM/PL 4 μM) en plasma deficiente en FVIII

#### 1 - Protocolo experimental

Los ensayos de generación de trombina se realizan sobre 80 μl de un grupo de plasma que contiene eventualmente los sobrenadantes de células o los controles, en presencia de 20 μl de reactivo PPP (Stago) que contiene al final 1 pM de Factor Tisular (FT) y 4 μM de fosfolípidos (PL). Se utilizan diferentes plasmas, normal y deficiente en factor VIII.

La reacción se inicia con la adición de 20 μl de Fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>) que constituye el inicio de la medición de aparición de trombina. La aparición de fluorescencia se mide en un fluorímetro de tipo Fluoroskan Ascent (ThermoLabsystems) con una longitud de onda de excitación de 390 nm y a una longitud de emisión de 460 nm. Los trombinogramas (curvas que representan la intensidad de fluorescencia en función del tiempo) se analizan después gracias al programa de computadora Thrombinoscope™ que transforma el valor de fluorescencia en nM de trombina por cálculo comparativo.

## 2 - Resultados

Los sobrenadantes de la familia 1 resultantes de una transfección de células HEK293F en presencia de VKOR se analizan en TGT tras la activación por el factor tisular utilizando los controles ya descritos. Los controles (plasma normal, plasma deficiente en FVIII reconstituido o no por FVIII recombinante) se comportan de la manera esperada. Por el contrario, el FX-WT da una señal moderada pero superior a la esperada (figuras 14 y 16; tabla 11). Su velocidad media (59 nM/min) es de todas formas superada por las de varios mutantes, principalmente FX-FXla1/2, FX-Kal1/2 y FX-control+ y FXIIa que tienen una velocidad de al menos un 130% de la del control.

Nombre del grupo	Unicalibrator	Deficiente FVIII	Def FVIII + Recombinante 1 U/ml	Def FVIII + Recombinante 0,1 U/ml	Def FVIII + FX-WT 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-control+ 7,5 µg/ml	Def FVII I + FX-IIa 7,5 µg/ml
Lagtime	8	9,33	7,17	9,33	7,83	7	7,83
ETTP	1325,5	0	1795	1334,5	1549,5	1619	1652
Peak	136,55	12,25	291,64	125,53	175,6	230,11	240,61
ttPeak	12,5	29,67	9,5	13,67	11,17	10	10,83
StartTail	40	0	33	46,5	40	33	33,5
Velocity	30,34	0,60	125,17	28,92	52,57	76,70	80,20

Nombre del grupo	Def FVIII + FX-PAR1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-PAR1M 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-FXla1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-FXla2 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal2 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal3 1,65 µg/ml	Def FVIII + FX-WT 7,5 Hg/ml
Lagtime	8,5	7,5	5,17	5,83	6,67	6	5,67	7,83
ETTP	1337	1562	1704	1678,5	1628	1642,5	1667	1569,5
Peak	112,83	196,08	310,73	308,24	252,3	274,07	289,45	199,2
ttPeak	13	10,67	7,17	7,67	9,17	8,33	7,83	10,83
StartTail	50	36,5	28,5	29	32	30,5	29	36,5
Velocity	25,07	61,85	155,37	167,52	100,92	117,63	134,00	66,40

Tabla 11: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente de factor VIII tras la activación con el factor tisular

- 15 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 14. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio, de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).
- 20 Ejemplo 12: Medición en tiempo de la generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 1: vía intrínseca de la coagulación (solo cefalina) en plasma deficiente en FVIII
- 25 1 - Protocolo experimental
- 25 Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6.
- 30 Los ensayos de generación de trombina se realizaron en 80 µl de un grupo de plasma que contenía eventualmente los sobrenadantes de células y los controles en presencia de 20 de cefalina (CK-Prest reconstituida con 1 ml de H<sub>2</sub>O destilada) y de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor VIII.
- 2 - Resultados
- 35 Los sobrenadantes de la familia 1 resultantes de una transfección de células HEK293F en presencia de VKOR se analizaron en TGT después de la activación por cefalina utilizando los controles ya descritos.
- 40 Los controles se comportaron de la manera esperada, el plasma deficiente en FVIII es negativo (no permite la generación de IIa) y se descubrió un gradiente de eficacia aumentando la dosis de FVIII (figura 15; tabla 12). En este ensayo, la suplementación de FX (se practicaron 2 ensayos) no permitía generar cantidades significativas de trombina (velocidades de 6,06 y 7,65 nM/min). Por el contrario, los mutantes FX-IIa, FX-FXla1 y 2 y FX-control+ de

la familia 1 permitían generar cantidades significativamente superiores de trombina de al menos 3,5x de las del control (figuras 15 y 16; tabla 12).

Nombre del grupo	Unicalibrator	Deficiente FVIII	Def FVIII + Recombinante 1 U/ml	Def FVIII + Recombinante 0,1 U/ml	Def FVIII + FX-WT 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-control+ 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-IIa 7,5 µg/ml
Lagtime	19,33	15,5	7,67	18	28,67	18,17	13,83
ETP	1347,5	0	1803	1442,5	938	1359	1543,5
Peak	304,16	0,48	336,48	278,12	56,51	167,22	295,77
ttPeak	21,5	38,33	9,33	20,17	38	23,67	16,17
StartTail	37	0	32	41,5	71	44	36,5
Velocity	140,17	0,02	202,70	128,17	6,06	30,40	126,40

Nombre del grupo	Def FVIII + FX-PAR1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-PAR1M 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-FXla1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-FXla2 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal2 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal3 7,5 Hg/ml	Def FVIII + FX-WT 7,5 µg/ml
Lagtime	30,83	25,5	14	15,17	21,33	18	16	26,17
ETP	853	1052,5	1359,5	1318,5	1144	1225	1227	1035
Peak	50,44	76,26	161,43	145,34	89,5	106,56	115,43	67,55
ttPeak	41,17	33,83	19	21	28,5	24,5	22,33	35
StartTail	71	63	41,5	44	57,5	52	48	67
Velocity	4,88	9,15	32,29	24,93	12,48	16,39	18,24	7,65

5 Tabla 12: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente de factor VIII tras la activación con cefalina

10 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 15. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

15 Ejemplo 13: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 1: vía extrínseca de la coagulación (FT 1 pM/PL 4 µM) en plasma deficiente en FIX

#### 1 - Protocolo experimental

20 Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6.

25 Los ensayos de generación de trombina se realizan en 80 µl de un grupo de plasma que contiene eventualmente los sobrenadantes de las células y los controles en presencia de 20 µl de reactivo PPP (Stago) que contienen al final 1 pM de Factor Tisular (FT) y 4 µM de fosfolípidos (PL) y de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor IX.

#### 2 - Resultados

30 Los sobrenadantes de la familia 1 resultantes de una transfección de células HEK293F en presencia de VKOR se analizaron en TGT en plasma deficiente en FIX tras la activación por el factor tisular utilizando los controles ya descritos. Los controles (plasma normal, plasma deficiente en FIX reconstituido o no con FIX plasmático (al 10 o al 100%) se comportaban de la manera esperada. Por el contrario, el FX- WT daba una señal moderada pero superior a la esperaba (figura 17; tabla 13). Su velocidad media (23 nM/min) de todas formas era superada por las de todos los mutantes salvo el FX-PAR1. Principalmente los FX-FXla1/2, FX-Kal2/3 y FX-control+ y FX-IIa que tenían una velocidad de al menos un 150% de la del control.

Nombre del grupo	Unicalibrator	Deficiente FIX	Def FIX + FIX 1 U/ml	Def FIX + FIX 0,1 U/ml	Def FIX + FX-WT 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-control+ 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-IIa 7,5 µg/ml
Lagtime	8,33	5,33	5,33	7,17	7,33	6,83	7,5
ETP	1345,5	238,5	1641	1063,5	1471	1550	1543

Peak	134,27	7,23	266,66	82,84	110,99	173,16	197,8
ttPeak	12,67	22,5	8,33	13,33	12,67	11,83	12,33
StartTail	41	70	26	46	48,5	32,5	31
Velocity	30,94	0,42	88,89	13,45	20,78	34,63	40,95

Nombre del grupo	Def FIX* FX-PAR1 7,5 µg/ml	Def FIX* FX-PAR1M 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-FXla 1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-FXla 2 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal2 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal3 1,6 µg/ml	Def FIX + FX-WT 7,5 µg/ml
Lagtime	7,5	7,17	5,5	6,17	6,5	6,5	6	7,33
ETP	1366	1472,5	1589,5	1583	1543	1549	1594	1472
Peak	67,56	133,76	267,69	257,72	179,29	220	242,54	126,29
ttPeak	14,17	11,07	8,33	8,83	10,5	9,83	9	12,17
StartTail	71	40,5	27	27,5	33	29,5	28,5	43
Velocity	10,13	29,72	94,59	96,89	44,82	66,07	80,85	26,09

Tabla 13: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente de factor IX tras la activación con el factor tisular

5 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 17. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

10 Ejemplo 14: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 1: vía intrínseca de la coagulación (cefalina) en plasma deficiente en FIX

#### 1 - Protocolo experimental

15 Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6.

20 Los ensayos de generación de trombina se realizan en 80 µl de un grupo de plasma que contenía eventualmente los sobrenadantes de células y los controles en presencia de 20 µl de cefalina (CK-Prest reconstituida con 1 ml de H<sub>2</sub>O destilada) y de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor IX.

#### 2 - Resultados

25 Los sobrenadantes de la familia 1 resultantes de una transfección de células HEK293F en presencia de VKOR se analizaron en TGT después de la activación por cefalina utilizando los controles ya descritos.

30 Los controles se comportaron de la manera esperada, el plasma deficiente en FIX es negativo (no permite la generación de IIa) y se encontró un gradiente de eficacia aumentando la dosis de FIX (figura 18; tabla 14). En este ensayo, la suplementación de FX (se practicaron 2 ensayos) no permitían generar cantidades significativas de trombina (velocidades de 1,24 y 1,53 nM/min). Por el contrario, los mutantes FX-IIa, FX-FXla1 y 2 y FX-control+ de la familia 1 permitían generar cantidades significativamente superiores de trombina en al menos 4,7X de las del control (figuras 18 y 19; tabla 14).

Nombre del grupo	Unicalibrator	Deficiente FIX	Def FIX + FIX 1 U/ml	Def FIX + FIX 0,1 U/ml	Def FIX + FX-WT 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-control + 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-IIa 7,5 µg/ml
Lagime	18,33	42,5	13,67	31,83	30,5	22,33	16,33
ETP	1383,5	0	1529	899,5	316,5	1147	1448,5
Peak	311,19	0,49	369,87	107,53	16,16	120,28	279,02
ttPeak	20,33	57,33	15,33	36,33	43,5	29	20
StartTail	36,5	0	31	55	71	44,5	32,5
Velocity	155,60	0,03	222,81	23,90	1,24	18,03	76,03

Nombre del grupo	Def FIX+ FX-PAR1 7,5 µg/ml	Def FIX+ FX- PAR1M en µg/ml	Def FIX + FX-FXla1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-FXla2 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal2 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal3 1,6 µg/ml	Def FIX + FX-WT 7,5 µg/ml
Lagtime	37,17	28,17	15,67	17	23	18,5	16	27,5
ETP	237	402,5	686	626,5	429,5	498,5	496	341
Peak	12,51	24,06	59,45	53,54	28,73	36,12	38,66	18,68
ttPeak	51,17	39,67	23,5	25,17	33	28,17	25,33	39,67
StartTail	71	68,5	44,5	45,5	55	48,5	51	70
Velocity	0,89	2,09	7,59	6,55	2,87	3,74	4,14	1,53

Tabla 14: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 1 en un grupo de plasma deficiente de factor IX tras la activación con cefalina

- 5 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 18. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).
- 10 Ejemplo 15: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 3: vía extrínseca de la coagulación (FT 1 pM/PL 4 [M] en plasma deficiente en FVIII
- 1 - Protocolo experimental
- 15 Los ensayos de generación de trombina se realizaron en 80 µl de un grupo de plasma que contiene eventualmente los sobrenadantes de las células y los controles en presencia de 20 µl de reactivo PPP (Stago) que contienen al final 1 pM de Factor Tisular (FT) y 4 µM de fosfolípidos (PL). Se utilizan diferentes plasmas, normal y deficiente en factor VIII.
- 20 La reacción se inicia por la adición de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>) que constituye el inicio de la medición de aparición de trombina. La aparición de fluorescencia se mide en un fluorímetro de tipo Fluoroskan Ascent (ThermoLabsystems) con una longitud de onda de excitación de 390 nm y a una longitud de emisión de 460 nm. Los trombinogramas (curvas que representan la intensidad de fluorescencia en función del tiempo) se analizan a continuación gracias al programa de computadora Thrombinoscope™ que transforma el valor de la fluorescencia en nM de trombina por cálculo comparativo.
- 25

## 2 - Resultados

- 30 Los sobrenadantes de la familia 3 resultantes de una transfección de células HEK293F en presencia de VKOR se analizaron en TGT tras la activación por el factor tisular utilizando los controles ya descritos. Los controles (plasma normal, plasma deficiente en FVIII reconstituido o no con FVIII recombinante) se comportaban de la manera esperada. Por el contrario, el FX-WT daba una señal moderada pero superior a la esperada (figuras 20 y 21; tabla 15). Su velocidad media (59 nM/min) de todas formas era superada por las de varios de los mutantes, principalmente los FX-FXla1/2, FX-Kal1/2/3 y FX- control+ y FX-IIa cuyas velocidades están por encima de 78 nM/min (es decir, de al menos un 130% del control).
- 35

Nombre del grupo	Unicalibrator	Deficiente FVIII	Def FVIII + Recombinante 1 U/ml	Def FVIII + Recombinante 0,1 U/ml	Def FVIII + FX-WT 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-control+ 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-IIa 7,5 µg/ml
Lagtime	8	9,33	7,17	9,33	7,83	7,17	7,5
ETP	1325,5	0	1795	1334,5	1549,5	1641	1683,5
Peak	136,55	12,25	291,64	125,53	175,6	233,75	234,31
ttPeak	12,5	29,67	9,5	13,67	11,17	10,17	10,5
StartTail	40	0	33	46,5	40	34,5	34,5
Velocity	30,34	0,60	125,17	28,92	52,57	77,92	78,10

Nombre del grupo	Def FVIII + FX-	Def FVIII + FX-PAR1M	Def FVIII + FX-FXla1	Def FVIII + FX-FXla2	Def FVIII + FX-			
------------------	-----------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

	PAR1 7,5 µg/ml	7,5 µg/ml	7,5 µg/ml	7,5 µg/ml	Kal1 7,5 µg/ml	Kal2 7,5 µg/ml	Kal3 1,65 µg/ml	WT 7,5 µg/ml
Lagtime	6,5	8,5	5,67	6,33	8,33	6	6,33	7,83
ETP	1665	1565	1724	1724	1560	1803	1715,5	1569,5
Peak	225,48	189,25	301,86	281,98	213,57	303,58	270,6	199,2
ttPeak	9,5	11,83	7,67	8,5	11	8	9	10,83
StartTail	35	39,5	31	31	37	31	32	36,5
Velocity	75,16	56,83	150,93	129,94	79,99	151,79	101,35	66,40

Tabla 15: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente de factor VIII tras la activación con el factor tisular

5 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 20. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

10 Ejemplo 14: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 3: vía intrínseca de la coagulación (cefalina) en plasma deficiente en FVIII

#### 1 - Protocolo experimental

15 Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6. Los ensayos de generación de trombina se realizan en 80 µl de un grupo de plasma que contenía eventualmente los sobrenadantes de células y los controles en presencia de 20 µl de cefalina (CK-Prest reconstituida con 1 ml de H<sub>2</sub>O destilada) y de 20 µl de fluka-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor VIII.

#### 20 2 - Resultados

Los sobrenadantes de la familia 3 resultantes de una transfección de células HEK293F en presencia de VKOR se analizaron en TGT después de la activación por cefalina utilizando los controles ya descritos.

25 Los controles se comportaron de la manera esperada, el plasma deficiente en FVIII es negativo (no permite la generación de IIa) y se encontró un gradiente de eficacia aumentando la dosis de FVIII (figura 21; tabla 16). La suplementación de FX (se practicaron 2 ensayos) no permitía generar cantidades significativas de trombina (velocidades de 6,06 y 7,65 nM/min). Por el contrario, los mutantes FX-IIa, FX-FXla1 y 2 y FX-control+ de la familia 3 permitían generar cantidades significativas de trombina con velocidades superiores a 26 nM, es decir de al menos

30 3,8x más rápidas que el FX-WT (figura 23; tabla 16).

Nombre del grupo	Unicalibrator	Deficiente FVIII	Def FVIII + Recombinante 1 U/ml	Def FVIII + Recombinante 0,1 U/ml	Def FVIII + FX-WT 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-control+ 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-IIa 7,5 µg/ml
Lagtime	19,33	15,5	7,67	18	28,67	18,67	14,67
ETP	1347,5	0	1803	1442,5	938	1491,5	1635,5
Peak	304,16	0,48	336,48	278,12	56,51	167,62	288,52
ttPeak	21,5	38,33	9,33	20,17	38	24,17	17
StartTail	37	0	32	41,5	71	46	38
Velocity	140,17	0,02	202,70	128,17	6,06	30,48	123,83

Nombre del grupo	Def FVIII + FX-PAR1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-PAR1M 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-FXla1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-FXla2 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal1 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal2 7,5 µg/ml	Def FVIII + FX-Kal3 7,5 µg/ml	Def FVI II + FX-WT 7,5 µg/ml
Lagtime	19,83	26,17	14,17	15,17	24,5	14,5	17,67	26,17
ETP	1335,5	1054	1396,5	1426,5	1033	1464	1365,5	1035
Peak	113,21	74,28	160,63	149,07	69,4	163,57	119,67	67,55
ttPeak	27,33	35	19,5	20,83	33	20	24,67	35

StartTail	53,5	65	43,5	44,5	65,5	42,5	50,5	67
Velocity	15,09	8,41	30,14	26,34	8,16	29,74	17,10	7,65

Tabla 16: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente de factor VIII tras la activación con cefalina

5 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 23. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

10 Ejemplo 15: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 3: vía extrínseca de la coagulación (FT 1 pM/PL 4 µM) en plasma deficiente en FIX

#### 1 - Protocolo experimental

15 Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6.

Los ensayos de generación de trombina se realizan en 80 µl de un grupo de plasma que contiene eventualmente los sobrenadantes de las células y los controles en presencia de 20 µl de reactivo PPP (Stago) que contienen al final 1 pM de Factor Tisular (FT) y 4 µM de fosfolípidos (PL) y de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor IX.

#### 2 - Resultados

25 Los sobrenadantes de la familia 3 resultantes de una transfección de células HEK293F en presencia de VKOR se analizaron en TGT tras la activación por el factor tisular utilizando los controles ya descritos.

30 Los controles se comportaban de la manera esperada, el plasma deficiente en FIX es negativo (no permite la generación de IIa) y se encontró un gradiente de eficacia aumentando la dosis de FIX (figura 23; tabla 17). La suplementación de FX (se practicaron 2 ensayos) no permitía generar cantidades significativas de trombina (velocidad media de 23 nM/min). Por el contrario, todos los mutantes salvo el FX-PAR1M de la familia 3 permitían generar cantidades significativas de trombina con velocidades superiores a 33 nM, es decir al menos un 140% más rápido que el FX-WT (figura 23; tabla 17).

Nombre del grupo	Unicalibrator	deficiente FIX	Def FIX + FIX 1 U/ml	Def FIX + FIX 0,1 U/ml	Def FIX + FX-WT 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-control+7,5 µg/ml	Def FIX + FX-IIa 7,5 µg/ml
Lagtime	8,33	5,33	5,33	7,17	7,33	7,17	7,17
ETP	1345,5	238,5	1641	1063,5	1471	1632	1660,5
Peak	134,27	7,23	266,66	82,84	110,99	185,83	190,32
ttPeak	12,67	22,5	8,33	13,33	12,67	11,67	12,17
StartTail	41	70	26	46	48,5	33,5	33
Velocity	30,94	0,42	88,89	13,45	20,78	41,30	38,06

Nombre del grupo	Def FIX + FX-PAR1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-PAR1M 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-FXla1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-FXla2 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal2 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal3 1,6 µg/ml	Def FIX + FX-WT 7,5 µg/ml
Lagtime	6,33	8	6	6,67	8,5	6	6,5	7,33
ETP	1606	1451	1599	1646	1428,5	1740	1679	1472
Peak	173,4	126,89	250,41	240,75	143,97	260,48	223,11	126,29
ttPeak	11,5	12,67	9	10	12,5	9	10,17	12,17
StartTail	34	43,5	28	30	41	28	30	43
Velocity	33,54	27,17	83,47	72,30	35,99	86,83	60,79	26,09

35 Tabla 17: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente de factor IX tras la activación con el factor tisular

5 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 23. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

Ejemplo 16: Medición en tiempo de generación de trombina (TGT) de la capacidad procoagulante de los factores X variantes de la familia 3: vía intrínseca de la coagulación (cefalina) en plasma deficiente en FIX

#### 10 1 - Protocolo experimental

15 Los reactivos, el dispositivo y el protocolo experimental son idénticos a los descritos en el ejemplo 6. Los ensayos de generación de trombina se realizan en 80 µl de un grupo de plasma normal que contenía eventualmente los sobrenadantes de células y los controles en presencia de 20 µl de cefalina (CK-Prest reconstituida con 1 ml de H<sub>2</sub>O destilada) y de 20 µl de fluka-kit (sustrato + CaCl<sub>2</sub>). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor IX.

#### 20 2 - Resultados

25 Los sobrenadantes de la familia 3 resultantes de una transfección de células HEK293F en presencia de VKOR se analizaron en TGT después de la activación por cefalina utilizando los controles ya descritos.

30 Los controles se comportaron de la manera esperada, el plasma deficiente en FIX es negativo (no permite la generación de IIa) y se encontró un gradiente de eficacia aumentando la dosis de FXI (figura 24; tabla 18). En este ensayo, la suplementación de FX (se practicaron 2 ensayos) no permitía generar cantidades significativas de trombina (velocidades de 1,24 y 1,53 nM/min). Por el contrario, los mutantes FX-IIa, FX-FXIIa1 y 2, FX-Kal 2 y 3 y FX-control+ de la familia 1 permitían generar cantidades significativamente superiores de trombina de al menos 3,4x de las del control a 52x (figuras 24 y 25; tabla 18). Por otro lado, todos los mutantes salvo los mutantes FX-PAR1M y FX-Kal2 son más activos que el FX-WT.

Nombre del grupo	Unicalibrator	Deficiente FIX	Def FIX + FIX 1 U/ml	Def FIX + FIX 0,1 U/ml	Def FIX + FX-WT 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-control+7,5 µg/ml	Def FIX + FX-IIa 7,5 µg/ml
Lagtime	18,33	42,5	13,67	31,83	30,5	22,5	17,5
ETP	1383,5	0	1529	899,5	316,5	1233,5	1495,5
Peak	311,19	0,49	369,87	107,53	16,16	125,06	265,59
ttPeak	20,33	57,33	15,33	36,33	43,5	29,67	21,17
StartTail	36,5	0	31	55	71	46	35
Velocity	155,60	0,03	222,81	23,90	1,24	17,44	72,37

Nombre del grupo	Def FIX+ FX-PAR1 7,5 µg/ml	Def FIX+ FX-PAR1M 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-FXIIa1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-FXIIa2 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal2 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-Kal3 1,6 µg/ml	Def FIX + FX-WT 7,5 µg/ml
Lagtime	22	29,67	15	17,67	27,67	16,5	18,17	27,5
ETP	527	424,5	752,5	618	400	772,5	535	341
Peak	38,39	24	59,65	48,93	21,04	61,27	42,44	18,68
ttPeak	32,67	42	23,67	26,83	39,83	24,67	27,33	39,67
StartTail	57	71	45,5	46	70	48	49,5	70
Velocity	3,60	1,95	6,88	5,34	1,73	7,50	4,63	1,53

35 Tabla 18: Parámetros cinéticos resultantes de los trombinogramas obtenidos a partir de la adición de FX o de sus variantes de la familia 3 en un grupo de plasma deficiente de factor IX tras la activación con cefalina.

35 Se presentan en la tabla los parámetros cinéticos de los trombinogramas de la figura 24. Lagtime, tiempo de latencia (min); ETP, trombina total generada (nM); Peak, altura del pico de trombina (nM); ttPEAK, tiempo del máximo pico (min); Start Tail, tiempo de inicio de la velocidad (min); Velocity, velocidad máxima de generación de trombina (nM/min).

# ES 2 636 162 T3

## LISTADO DE SECUENCIAS

<110> LFB SA

<120> Mutantes del factor X

5 <130> BCT140034 QT

<160> 158

<170> PatentIn version 3.5

10 <210> 1

10 <211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile  
1 5 10 15

Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro  
20 25 30

Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys  
50 55 60

Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly  
65 70 75 80

Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu  
85 90 95

Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu  
100 105 110

Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys  
115 120 125

His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu  
130 135 140

Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys  
145 150 155 160

Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr  
165 170 175

ES 2 636 162 T3

Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser  
180 185 190

Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys  
195 200 205

Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly  
210 215 220

Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro  
225 230 235 240

His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser  
245 250 255

Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys  
260 265 270

Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly  
275 280 285

Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro  
290 295 300

Leu Lys  
305

<210> 2

<211> 182

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Thr Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg  
180

<210> 3

<211> 52

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile  
1 5 10 15

Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro  
20 25 30

Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Thr Arg  
50

10 <210> 4

<211> 488

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

15 Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn

# ES 2 636 162 T3

20

25

30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Thr Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
 35                          40                          45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
 50                          55                          60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
 65                          70                          75                          80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
 85                          90                          95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
 100                        105                        110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
 115                        120                        125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
 130                        135                        140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
 145                        150                        155                        160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
 165                        170                        175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
 180                        185                        190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
 195                        200                        205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
 210                        215                        220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
 225                        230                        235                        240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
 245                        250                        255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
 260                        265                        270

ES 2 636 162 T3

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
485

<210> 5  
<211> 142

5 <212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 5

ES 2 636 162 T3

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg  
130 135 140

<210> 6

<211> 254

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala  
1 5 10 15

Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu  
20 25 30

Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys  
35 40 45

Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly  
50 55 60

Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe  
65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr  
85 90 95

Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg  
100 105 110

Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser  
115 120 125

Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys  
130 135 140

Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser  
145 150 155 160

Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys  
165 170 175

Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg  
180 185 190

Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly  
195 200 205

Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe  
210 215 220

Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala  
225 230 235 240

Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
245 250

<210> 7

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

ES 2 636 162 T3

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

ES 2 636 162 T3

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 8

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-control+

<400> 8

ES 2 636 162 T3

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly Val Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

ES 2 636 162 T3

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 9

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 636 162 T3

<223> FX-IIa según la mutación A

<400> 9

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1               5                   10                   15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20                   25                           30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35                   40                           45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50                   55                           60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65                   70                           75                   80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85                   90                           95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100                   105                           110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115                   120                           125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130                   135                           140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145                   150                           155                   160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165                   170                           175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180                   185                           190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195                   200                           205

ES 2 636 162 T3

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Asp Phe Leu Ala Glu Gly Leu Thr Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

ES 2 636 162 T3

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465                    470                    475                    480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485                    490                    495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 10

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-PAR1 según la mutación A

<400> 10

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1                    5                    10                    15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20                    25                    30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35                    40                    45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50                    55                    60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65                    70                    75                    80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85                    90                    95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100                    105                    110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115                    120                    125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130                    135                    140

10 Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145                    150                    155                    160

ES 2 636 162 T3

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Lys Ala Thr Asn Ala Thr Leu Ser Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

ES 2 636 162 T3

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 11

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-PAR1M según la mutación A

<400> 11

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

10 Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

ES 2 636 162 T3

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Lys Ala Thr Gln Ala Thr Leu Ser Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

ES 2 636 162 T3

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 12

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-FXla1 según la mutación A'

<400> 12

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

10 Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

ES 2 636 162 T3

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

ES 2 636 162 T3

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 13

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-FXla2 según la mutación A'

<400> 13

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly

10 1 5 10 15

ES 2 636 162 T3

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Phe Asn Asp Phe Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

ES 2 636 162 T3

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275                    280                    285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290                    295                    300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305                    310                    315                    320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325                    330                    335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340                    345                    350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355                    360                    365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370                    375                    380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385                    390                    395                    400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405                    410                    415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420                    425                    430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435                    440                    445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450                    455                    460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465                    470                    475                    480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485                    490                    495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 14  
<211> 500  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> FX-Kal1 según la mutación A'  
<400> 14

ES 2 636 162 T3

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

ES 2 636 162 T3

Pro Glu Arg Gly Leu Ser Ser Met Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu

ES 2 636 162 T3

465

470

475

480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 15

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-Kal2 según la mutación A'

<400> 15

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

10

ES 2 636 162 T3

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Pro Pro Ser Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe

ES 2 636 162 T3

420

425

430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 16

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-Kal3 según la mutación A'

<400> 16

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

10

ES 2 636 162 T3

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Leu Ser Cys Gly Gln Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr

## ES 2 636 162 T3

370

375

380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
 385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
 405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
 420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
 435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
 450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
 465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
 485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
 500

<210> 17

<211> 510

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-control+

<400> 17

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
 20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
 35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
 50 55 60

10 Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
 65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Asp Phe Leu Ala Glu Gly  
225 230 235 240

Gly Gly Val Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys  
245 250 255

Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly  
260 265 270

Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu  
275 280 285

Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu  
290 295 300

Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys  
305 310 315 320

His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys  
340 345 350

Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr  
355 360 365

Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser  
370 375 380

Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys  
385 390 395 400

Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly  
405 410 415

Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro  
 420 425 430

His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser  
435 440 445

Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys  
450 455 460

Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly  
465 470 475 480

Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro  
485 490 495

Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
500 505 510

<210> 18

<211> 510

5 <212> PRT

## <213> Secuencia artificial

<220>

## <223> FX-IIa según la mutación B

<400> 18

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
           20                 25                 30

ES 2 636 162 T3

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Asp Phe Leu Ala Glu Gly  
225 230 235 240

Leu Thr Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys  
245 250 255

Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly  
260 265 270

Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu

ES 2 636 162 T3

275	280	285
Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu		
290	295	300
Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys		
305	310	315
His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu		
325	330	335
Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys		
340	345	350
Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr		
355	360	365
Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser		
370	375	380
Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys		
385	390	395
Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly		
405	410	415
Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro		
420	425	430
His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser		
435	440	445
Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys		
450	455	460
Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly		
465	470	475
Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro		
485	490	495
Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys		
500	505	510

<210> 19  
<211> 510  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> FX-PAR1 según la mutación B  
<400> 19

ES 2 636 162 T3

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Lys Ala Thr Asn Ala Thr

## ES 2 636 162 T3

225	230	235	240
Leu Ser Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys			
245	250	255	
Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly			
260	265	270	
Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu			
275	280	285	
Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu			
290	295	300	
Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys			
305	310	315	320
His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu			
325	330	335	
Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys			
340	345	350	
Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr			
355	360	365	
Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser			
370	375	380	
Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys			
385	390	395	400
Lys Leu Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly			
405	410	415	
Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro			
420	425	430	
His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser			
435	440	445	
Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys			
450	455	460	
Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly			
465	470	475	480
Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro			
485	490	495	
Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys			
500	505	510	

ES 2 636 162 T3

<210> 20  
<211> 510  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> FX-PAR1M según la mutación B  
<400> 20  
Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15  
  
Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30  
  
Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45  
  
Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60  
  
Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80  
  
Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95  
  
Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110  
  
Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125  
  
Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140  
  
Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160  
  
Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175  
  
Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly

10

ES 2 636 162 T3

180

185

190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Lys Ala Thr Gln Ala Thr  
225 230 235 240

Leu Ser Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys  
245 250 255

Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly  
260 265 270

Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu  
275 280 285

Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu  
290 295 300

Gln Glu Glu Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys  
305 310 315 320

His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu  
325 330 335

Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys  
340 345 350

Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr  
355 360 365

Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser  
370 375 380

Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys  
385 390 395 400

Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly  
405 410 415

Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro  
420 425 430

ES 2 636 162 T3

His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser  
435 440 445

Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys  
450 455 460

Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly  
465 470 475 480

Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro  
485 490 495

Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
500 505 510

<210> 21

<211> 506

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-FXla1 según la mutación B

<400> 21

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

10 Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln

ES 2 636 162 T3

130

135

140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Thr Ser Lys Leu Thr Arg  
225 230 235 240

Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala  
245 250 255

Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu  
260 265 270

Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys  
275 280 285

Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Gly  
290 295 300

Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe  
305 310 315 320

Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr  
325 330 335

Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg  
340 345 350

Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser  
355 360 365

Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys  
370 375 380

ES 2 636 162 T3

Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser  
 385 390 395 400

Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys  
 405 410 415

Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg  
 420 425 430

Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly  
 435 440 445

Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe  
 450 455 460

Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala  
 465 470 475 480

Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp  
 485 490 495

Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 500 505

<210> 22

<211> 506

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-FXla2 según la mutación B

<400> 22

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
 20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
 35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
 50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
 65 70 75 80

10 Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln

# ES 2 636 162 T3

85

90

95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
 100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
 115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
 130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
 145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
 165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
 180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
 195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
 210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Phe Asn Asp Phe Thr Arg  
 225 230 235 240

Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala  
 245 250 255

Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu  
 260 265 270

Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys  
 275 280 285

Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly  
 290 295 300

Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe  
 305 310 315 320

Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr  
 325 330 335

ES 2 636 162 T3

Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg  
340 345 350

Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser  
355 360 365

Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys  
370 375 380

Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser  
385 390 395 400

Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys  
405 410 415

Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg  
420 425 430

Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly  
435 440 445

Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe  
450 455 460

Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala  
465 470 475 480

Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp  
485 490 495

Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
500 505

<210> 23

<211> 506

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

### <223> FX-Kal1 según la mutación B

<400> 23

```

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly
1           5                   10                  15

```

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

10 Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met

## ES 2 636 162 T3

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

ES 2 636 162 T3

Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly  
290 295 300

Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe  
305 310 315 320

Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr  
325 330 335

Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg  
340 345 350

Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser  
355 360 365

Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys  
370 375 380

Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser  
385 390 395 400

Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys  
405 410 415

Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg  
420 425 430

Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly  
435 440 445

Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe  
450 455 460

Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala  
465 470 475 480

Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp  
485 490 495

Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
500 505

<210> 24

<211> 506

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-Kal2 según la mutación B

<400> 24

ES 2 636 162 T3

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180 185 190

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Pro Pro Ser Leu Thr Arg  
225 230 235 240

ES 2 636 162 T3

Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala  
245 250 255

Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu  
260 265 270

Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys  
275 280 285

Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly  
290 295 300

Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe  
305 310 315 320

Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr  
325 330 335

Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg  
340 345 350

Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser  
355 360 365

Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys  
370 375 380

Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser  
385 390 395 400

Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys  
405 410 415

Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg  
420 425 430

Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly  
435 440 445

Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe  
450 455 460

Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala  
465 470 475 480

Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp  
485 490 495

Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
500 505

5 <210> 25  
<211> 506  
<212> PRT

ES 2 636 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-Kal3 según la mutación B

<400> 25

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1                   5                   10                   15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20                   25                   30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35                   40                   45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50                   55                   60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65                   70                   75                   80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85                   90                   95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100                   105                   110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115                   120                   125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130                   135                   140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145                   150                   155                   160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165                   170                   175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly  
180                   185                   190

ES 2 636 162 T3

Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu  
195 200 205

Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln  
210 215 220

Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Leu Ser Cys Gly Gln Arg  
225 230 235 240

Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala  
245 250 255

Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu  
260 265 270

Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys  
275 280 285

Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly  
290 295 300

Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe  
305 310 315 320

Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr  
325 330 335

Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg  
340 345 350

Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser  
355 360 365

Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys  
370 375 380

Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser  
385 390 395 400

Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys  
405 410 415

Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg  
420 425 430

Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly  
435 440 445

# ES 2 636 162 T3

Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe  
 450                          455                          460

Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala  
 465                          470                          475                          480

Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp  
 485                          490                          495

Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 500                          505

<210> 26

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-control+

<400> 26

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
 1                          5                          10                          15

Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
 20                          25                          30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
 35                          40                          45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
 50                          55                          60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
 65                          70                          75                          80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
 85                          90                          95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
 100                          105                          110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
 115                          120                          125

10 Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
 130                          135                          140

ES 2 636 162 T3

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro  
180 185 190

Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu  
195 200 205

Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg  
210 215 220

Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly Val Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

ES 2 636 162 T3

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 27

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-IIa según la mutación C

<400> 27

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

10

ES 2 636 162 T3

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro  
180 185 190

Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu  
195 200 205

Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg  
210 215 220

Asp Phe Leu Ala Glu Gly Leu Thr Pro Arg Ile Val Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

ES 2 636 162 T3

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 28

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-PAR1 según la mutación C

<400> 28

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
10 35 40 45

ES 2 636 162 T3

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro  
180 185 190

Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu  
195 200 205

Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg  
210 215 220

Lys Ala Thr Asn Ala Thr Leu Ser Pro Arg Ile Val Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

ES 2 636 162 T3

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 29  
<211> 500  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> FX-PAR1M según la mutación C  
<400> 29

ES 2 636 162 T3

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro  
180 185 190

Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu  
195 200 205

Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg  
210 215 220

Lys Ala Thr Gln Ala Thr Leu Ser Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

ES 2 636 162 T3

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 30

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 636 162 T3

<223> FX-FXla1 según la mutación C'

<400> 30

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1               5                   10                   15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20                   25                           30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35                   40                           45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50                   55                           60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65                   70                           75                   80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85                   90                           95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100                   105                           110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115                   120                           125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130                   135                           140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145                   150                           155                   160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165                   170                           175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile  
180                   185                           190

Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro  
195                   200                           205

ES 2 636 162 T3

Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn  
210                    215                    220

Asn Leu Thr Arg Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225                    230                    235                    240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245                    250                    255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260                    265                    270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275                    280                    285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290                    295                    300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305                    310                    315                    320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325                    330                    335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340                    345                    350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355                    360                    365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370                    375                    380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385                    390                    395                    400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405                    410                    415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420                    425                    430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435                    440                    445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450                    455                    460

# ES 2 636 162 T3

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
 465                    470                    475                    480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
 485                    490                    495

Ile Asp Gly Lys  
 500

<210> 31

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-FXIIa2 según la mutación C'

<400> 31

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
 1                    5                    10                    15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
 20                    25                    30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
 35                    40                    45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
 50                    55                    60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
 65                    70                    75                    80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
 85                    90                    95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
 100                    105                    110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
 115                    120                    125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
 130                    135                    140

10 Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
 145                    150                    155                    160

ES 2 636 162 T3

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile  
180 185 190

Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro  
195 200 205

Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn  
210 215 220

Asn Leu Thr Arg Phe Asn Asp Phe Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

ES 2 636 162 T3

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 32

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-Kal1 según la mutación C'

<400> 32

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

10 Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

ES 2 636 162 T3

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile  
180 185 190

Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro  
195 200 205

Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn  
210 215 220

Asn Leu Thr Arg Leu Ser Ser Met Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

ES 2 636 162 T3

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 33

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-Kal2 según la mutación C'

<400> 33

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

10 Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

ES 2 636 162 T3

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65                   70                   75                   80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85                   90                   95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100               105               110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115               120               125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130               135               140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145               150               155               160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165               170               175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile  
180               185               190

Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro  
195               200               205

Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn  
210               215               220

Asn Leu Thr Arg Pro Pro Ser Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225               230               235               240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245               250               255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260               265               270

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275               280               285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290               295               300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305               310               315               320

ES 2 636 162 T3

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 34

<211> 500

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-Kal3 según la mutación C'

<400> 34

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly

10 1 5 10 15

ES 2 636 162 T3

Leu Leu Leu Leu Gly Glu Ser Leu Phe Ile Arg Arg Glu Gln Ala Asn  
20 25 30

Asn Ile Leu Ala Arg Val Arg Arg Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met  
35 40 45

Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr  
50 55 60

Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe  
65 70 75 80

Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln  
85 90 95

Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys  
100 105 110

Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu  
115 120 125

Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln  
130 135 140

Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn  
145 150 155 160

Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr  
165 170 175

Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile  
180 185 190

Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro  
195 200 205

Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn  
210 215 220

Asn Leu Thr Arg Leu Ser Cys Gly Gln Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu  
245 250 255

Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu  
260 265 270

ES 2 636 162 T3

Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val  
275 280 285

Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu  
290 295 300

Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp  
305 310 315 320

Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met  
325 330 335

Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr  
340 345 350

Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His  
355 360 365

Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr  
370 375 380

Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln  
385 390 395 400

Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln  
405 410 415

Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe  
420 425 430

Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys  
435 440 445

Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg  
450 455 460

Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu  
465 470 475 480

Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu  
485 490 495

Ile Asp Gly Lys  
500

<210> 35

<211> 1500

- 5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> secuencia optimizada que codifica FX-WT  
<400> 35

# ES 2 636 162 T3

	atgggaagac ccctgcac t ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
	ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	180
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	240
	tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
	tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct t tgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
	ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg cccccgatag cattacctgg	600
	aaacctttagt acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgaccc gctggacttc	660
	aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggatcgtggg aggacaggag	720
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagggaaaa tgagggattc	780
	tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag	840
	gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	900
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
	tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	1020
	gcttgcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcc gaaaatgctg	1140
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactttgt aagctgagta gcagctcat cattacccag	1200
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
	gggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1320
	gagggatgctgca caccgcacgg gaaatacggg atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1380
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500
	<210> 36	
	<211> 21	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> cebador CMVs1	
	<400> 36	
10	gggacttcc tactggcag t 21	
	<210> 37	
	<211> 22	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> cebador SV40-3' UTR	

<400> 37  
 ttcactgcat tctagttgtg gt 22  
 5 <210> 38  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> cebador 5'ef1a  
 <400> 38  
 gtggagactg aagttaggcc ag 22  
 <210> 39  
 <211> 27  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX  
 <400> 39  
 20 cttcattcc tccaggaaag agttggc 27  
 <210> 40  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> 2BGHPA  
 <400> 40  
 cagatggctg gcaactagaa 20  
 30 <210> 41  
 <211> 46  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> cebador 3'FX1a  
 <400> 41  
 tccttctgcc aggaagtctt gtgtctgggtt gaagtccagc aggtca 46  
 40 <210> 42  
 <211> 50  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 45 <223> cebador 3'FX1b  
 <400> 42  
 tcaggccctc gcccaggaag tcctgtgtct gggtgaagtc cagcaggta 50  
 50 <210> 43  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 55 <223> cebador 3'FX1c  
 <400> 43  
 tggcggttgtt ggcctctgt gtctgggtga agtccagcag gtcaa 45  
 60 <210> 44  
 <211> 48  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> cebador 3'FX1d  
 <400> 44  
 agggtggcct gggtggcct ctgtgtctgg ttgaagtcca gcaggtca 48  
 5 <210> 45  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> cebador 3'FX1e  
 <400> 45  
 tggtcagcct gctgggcct cttcaggct gtgtctggtt ga 42  
 15 <210> 46  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 20 <223> cebador 3'FX1f  
 <400> 46  
 tggtaagtc gttgaaggct cttcaggct gtgtctggtt gaag 44  
 <210> 47  
 25 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3'FX1g  
 30 <400> 47  
 tggcatgct gctcaggcct cttcaggct gtgtctggtt gaagt 45  
 <210> 48  
 <211> 44  
 35 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3'FX1h  
 <400> 48  
 40 tggcaggct gggagggcct cttcaggct gtgtctggtt gaag 44  
 <210> 49  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 45 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3'FX1i  
 <400> 49  
 tctggccgca ggacaggcct cttcaggct gtgtctggtt gaag 44  
 50 <210> 50  
 <211> 50  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 55 <220>  
 <223> cebador 3FX-2a  
 <400> 50  
 ctccctcgc caggaagtcc ctatcgat ttttatcgcc tcttcaggc 50  
 60 <210> 51  
 <211> 54

5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX-2b  
 <400> 51  
 gtcaggccct cgcccagaa gtccctagtc agattgttat cgcctttc aggc 54

10 <210> 52  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX-2c  
 <400> 52  
 15 agggtggcgt tggtggcctt cctagtcaga ttgttatcgc ctcttcagg c 51

20 <210> 53  
 <211> 51  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX-2d  
 <400> 53  
 25 agggtggcctt gggtggcctt cctagtcaga ttgttatcgc ctcttcagg c 51

30 <210> 54  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX-2e  
 <400> 54  
 35 tcagcttgct ggcttagtc agattgttat cgcctttc aggc 44

40 <210> 55  
 <211> 46  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX-2f  
 <400> 55  
 45 ggtgaagtgc ttgaacctag tcagattgtt atgcctt tcaggc 46

50 <210> 56  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX-2g  
 <400> 56  
 55 atgctgctca gccttagtc agtttatcg ccctttcag gc 42

60 <210> 57  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX-2h  
 <400> 57  
 gtcaggctgg gaggccttagt cagattgtta tcgcctttt cagggc 45

5 <210> 58  
 <211> 47  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3FX-2i  
 <400> 58  
 tctggccgca ggacagccta gtcagattgt tatgcctct tcaggc 47

10 <210> 59  
 <211> 43  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 15 <223> cebador 5'FX1a  
 <400> 59  
 gcagaaggag gaggagttagt gatcggtggaa ggacaggagt gca 43

20 <210> 60  
 <211> 43  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25 <223> cebador 5'FX1b  
 <400> 60  
 agggcctgac ccctaggatc gtgggaggac aggagtgc aa 43

30 <210> 61  
 <211> 55  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 5'FX1cbis  
 <400> 61

35 aggccaccaa cgccaccctg tcccctagga tcgtgggagg acaggagtgc aagga 55  
 <210> 62  
 <211> 45  
 <212> ADN

40 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 5'FX1d  
 <400> 62  
 caggccaccc tgaggccctag gatcggtggaa ggacaggagt gcaag 45

45 <210> 63  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

50 <223> cebador 5'FX1e  
 <400> 63  
 accagcaagc tgaccaggat cgtgggaggaa caggagtgc aagga 44

55 <210> 64  
 <211> 42  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

60 <223> cebador 5'FX1f  
 <400> 64

caacgacttc accaggatcg tggaggaca ggagtcaag ga 42  
 <210> 65  
 <211> 43  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 5'FX1g  
 <400> 65  
 10 tgacgcat gaccaggatc gtggaggac aggagtcaa gga 43  
 <210> 66  
 <211> 44  
 <212> ADN  
 15 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 5'FX1h  
 <400> 66  
 cctccagcc tgaccaggat cgtggagga caggagtca agga 44  
 20 <210> 67  
 <211> 43  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> cebador 5'FX1i  
 <400> 67  
 tgtcctgcgg ccagaggatc gtggaggac aggagtcaa gga 43  
 30 <210> 68  
 <211> 32  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 35 <223> cebador 5'fusion FX  
 <400> 68  
 tcttccattt cagctagcaa gctgccccc ac 32  
 <210> 69  
 40 <211> 41  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 3 fusion FX  
 45 <400> 69  
 agctctagac aattgattta aatggatcct cactgccgt c 41  
 <210> 70  
 <211> 23  
 50 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> cebador 5'FXWT  
 <400> 70  
 55 accagctgct agcaagcttg ccg 23  
 <210> 71  
 <211> 39  
 <212> ADN  
 60 <213> Secuencia artificial  
 <220>

<223> cebador 3'FX-Swal  
<400> 71  
gaaactattt aaatggatcc tcactgccg tcaatcagc 39

5 <210> 72  
<211> 39  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

10 <223> cebador 3 FXF3  
<400> 72  
ccaggtaatg ctatcagcca ctgaccttt gcgcctc 39

15 <210> 73  
<211> 38  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

20 <223> cebador 5 FXF3  
<400> 73  
tcagtggctg atagcattac ctggaaacct tatgacgc 38

25 <210> 74  
<211> 28  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

30 <223> cebador 3 FXF3 bis  
<400> 74  
gctagttgcc tgagccactg acctttg 28

35 <210> 75  
<211> 44  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

40 <223> cebador 5 FXF3 bis  
<400> 75  
gctcaggcaa cttagcgatag cattaccctgg aaacccttatg acgc 44

45 <210> 76  
<211> 1500  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

<223> secuencia nucleica que codifica SEC ID N° 8  
<400> 76

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcac	t ggtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgtttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	gcccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	t tcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
t ggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tg cgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	g cgactgcga	tca gtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccstat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctt atg	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	aggacttct	ggcagaagga	ggaggagtga	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	780
tg cggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	1020
gcttgcctgc	cagagcgaga	ttgggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgcc	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1260
ggccctc acg	tgacttagtt	caaagatact	tat tttgtga	ccggcatcgt	cagctgggaa	1320
gagggatg cg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

- 5 <210> 77  
 <211> 1500  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica SEC ID N° 9  
 <400> 77

# ES 2 636 162 T3

atgggaagac	ccctgcac	tgtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	tgcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgcac	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcattccccac	cggcccttat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgaccc	gctggacttc	660
aaccagacac	aggacttcc	ggccgagggc	ctgaccccta	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	780
tgccggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacaccc	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgtgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtccccct	1020
gcttgcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgcc	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcac	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcgcgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	tatgtgtga	ccggcatcgt	cagctgggg	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacacg	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccccct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

- 5 <210> 78  
 <211> 1500  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 10  
 <400> 78

# ES 2 636 162 T3

	atggaaagac ccctgcac t ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
	ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	240
	tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
	tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
	tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggg gatacacact ggctgacaat	480
	ggcaaggcat gcattccac cggcccstat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	600
	aaacctttagt acgcccgtga cctggacccc acagagaacc ccttgaccc tgcggacttc	660
	aaccagacac agaaggccac caacgccacc ctgtccccca ggatcgtggg aggacaggag	720
	tgcaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	780
	tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccc cagccactg tctgtatcag	840
	gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	900
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
	tttgatatcg ctgtgtgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcggccct	1020
	gcttcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1140
	gaagtgcct acgtcgaccc gaactcttgt aagctgagta gcagcttcatttacccag	1200
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
	ggcctcactg tgactagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1320
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1380
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500
5	<210> 79	
	<211> 1500	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 11	
	<400> 79	

# ES 2 636 162 T3

atgggaagac	ccctgcac	t ggtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	gcccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	t tcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	g cgactgcga	t cagttttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctgaccccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	agaaggccac	ccagggcacc	ctgagcccta	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	780
tgccgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	1020
gcttgcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcattc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcgcgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacf	tgacttagtt	caaagatact	tat tttgtga	ccggcatcgt	cagctgggaa	1320
gagggatgcf	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

- 5 <210> 80  
 <211> 1500  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 12  
 <400> 80

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcata	gtgtgtgt	tccgcctcac	tggctggct	gctgtgtgt	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	tgcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcaccagc	aagctgacca	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	780
tgccggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgacccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgcccc	1020
gcttcctgc	cagagcgaga	ttgggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgacccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	tatTTTGTGA	ccggcatcgt	cagctgggaa	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

- 5 <210> 81  
 <211> 1500  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 13  
 <400> 81

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcac	t ggtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgtttatccg	acgggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	gcccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	t tcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
t ggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tg cgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	g cgactgcga	tca gtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccstat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacacctatg	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcttcaac	gacttcacca	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	780
tg cggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcaactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtccccct	1020
gcttgcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1200
aatatgtttt	g cgcgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	tat tttgtga	ccggcatcgt	cagctgggga	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

- 5 <210> 82  
 <211> 1500  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 14  
 <400> 82

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcac	tgtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggtcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctgacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcctgagc	agcatgacca	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	780
tgccgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgacccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	1020
gcttgcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgacccg	gaactttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcgcgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacf	tgacttagtt	caaagatact	tatTTTGTGA	ccggcatcgt	cagctgggaa	1320
gagggatgcf	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

5 <210> 83  
 <211> 1500  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 15  
 <400> 83

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcata	gtgtgtgt	tccgcctcac	tggctggct	gctgtgtgt	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	gcccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	tgcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatcccac	cggccctat	ccttgtggg	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctgacccc	acagagaacc	ccttgacact	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggccctccc	agcctgacca	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	780
tgccgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgtcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	1020
gcttgcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcattc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcatt	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcag	tgacttagtt	caaagatact	tatgtgtga	ccggcatcgt	cagctgggaa	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

- 5 <210> 84  
 <211> 1500  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 16  
 <400> 84

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcac	tgtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgactgt	ttaccagaaa	gctgtgc	ctggataacg	gcgactgcga	tca	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatcccac	cggccctat	ccttgtgg	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggctag	tggtcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	ccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttag	acgcccgtga	cctgacccc	acagagaacc	cctttgac	cttgcacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcctgtcc	tgccgcaga	ggatcgtgg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaa	tgagggattc	780
tgccgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	1020
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgcc	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgc	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcgcgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	tat	ttgtgatgaa	ccggcatcgt	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatac	ccggatgcg	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

- 5 <210> 85  
 <211> 1530  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 17  
 <400> 85

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcac	tgtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	gggacttcct	ggcagaagga	720
ggaggagtga	ggatcgtggg	aggacaggag	tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	780
ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	tgccgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	840
attctgaccg	cagcccaactg	tctgtatcag	gctaagcgt	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	900
agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	960
cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	1020
ccttattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	gcttgccctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	1080
agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	1140
ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	gaagtgcct	acgtcgaccc	gaactcttgc	1200
aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	aatatgtttt	gcccggta	tgacacaaag	1260
caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	gggcctcacf	tgacttagtt	caaagatact	1320
tattttgtga	ccggcattgt	cagctggga	gaggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	1380
atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	1440
ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	1500
caggtggacc	caaggctgtat	tgacggcaag				1530

- 5 <210> 86  
 <211> 1530  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 18  
 <400> 86

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcac	tgtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	tgcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgcac	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctgaccccc	acagagaacc	cctttgaccc	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	gggacttcct	ggccgagggc	720
ctgaccccta	ggatcgtggg	aggacaggag	tgcaaggcgc	gagaatgtcc	atggcaggcc	780
ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	tgccggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	840
attctgaccg	cagcccaactg	tctgtatcag	gctaagcgt	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	900
agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	960
cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	1020
ccttattactt	tccgaatgaa	cgtccccct	gcttcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	1080
agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	1140
ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	1200
aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	1260
caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	gggcctcacf	tgacttagtt	caaagatact	1320
tattttgtga	ccggcattgt	cagctggga	gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	1380
atctataacca	aggtgacacg	ctttctgaaa	tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	1440
ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	1500
caggtggacc	caaggctgtat	tgacggcaag				1530

- 5 <210> 87  
 <211> 1530  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 19  
 <400> 87

# ES 2 636 162 T3

atgggaagac	ccctgcac	tgtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	gcccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatcccac	cggccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctgaccccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	ggaaggccac	caacgccacc	720
ctgtccctta	ggatcgtggg	aggacaggag	tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	780
ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	tgccgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	840
attctgaccg	cagcccaactg	tctgtatcag	gctaagcgt	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	900
agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	960
cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	1020
ccttattactt	tccgaatgaa	cgtccccct	gcttcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	1080
agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	1140
ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	gaagtgcct	acgtcgacccg	gaactcttgc	1200
aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	1260
caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	gggcctcacf	tgacttagtt	caaagatact	1320
tattttgtga	ccggcatcgt	cagctggga	gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	1380
atctatacca	aggtgacacg	ctttctgaaa	tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	1440
ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	1500
caggtggacc	caaggctgtat	tgacggcaag				1530

- 5 <210> 88  
 <211> 1530  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 20  
 <400> 88

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac	ccctgcac	tgtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaacctttagt	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	ggaaggccac	ccaggccacc	720
ctgagcccta	ggatcgtggg	aggacaggag	tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	780
ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	tgccgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	840
attctgaccg	cagccactg	tctgtatcag	gctaagcgt	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	900
agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	960
cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	1020
ccttattactt	tccgaatgaa	cgtccccct	gcttgctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	1080
agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	1140
ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	gaagtgcct	acgtcgaccc	gaactcttgt	1200
aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	aatatgtttt	gcccggta	tgacacaaag	1260
caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	1320
tattttgtga	ccggcatcg	cagctggga	gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	1380
atctataacca	aggtgacacg	ctttctgaaa	tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	1440
ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	1500
	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag			1530

- 5 <210> 89  
 <211> 1518  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 10 <223> secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 21  
 <400> 89

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac ccctgcac	tgtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga		120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa		180
acctgttagtt acgaggaagc cagagaggta ttcgaagact cagataagac aaacgagttt		240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag		300
tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat		360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt		420
catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcagg gatacacact ggctgacaat		480
ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggg agcagacact ggagaggcgc		540
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg cccccgatag cattacctgg		600
aaacctttagt acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgaccc gctggacttc		660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggaccagcaa gctgaccagg		720
atcggtggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac		780
gaggaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca		840
gcccaactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag		900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc		960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgc tgaagacacc tattacttc		1020
cgaatgaacg tcgcccgtc ttgcctgcca gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg		1080
acacagaaaa ctggcatgtg gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc		1140
actcgccctga aaatgctgga agtgcctac gtcgaccgga actctttaa gctgagtagc		1200
agcttcatca ttacccagaa tatgtttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct		1260
tgtcaggag acagtggcg gctcacgtg actaggttca aagataactta ttttgtgacc		1320
ggcatcgta gctgggaga gggatgcgcgca cgcaaggggaaatacggaaat ctataccaag		1380
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaa cccggggct gccaaaggca		1440
aaaagtcatg ccccgaggt cattaccagt tccctctga aagaagacca ggtggacc		1500
aggctgattg acggcaag		1518

- 5 <210> 90  
   <211> 1518  
   <212> ADN  
   <213> Secuencia artificial  
   <220>  
 10 <223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 22  
   <400> 90

## ES 2 636 162 T3

atggaaagac ccctgcac t ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag gctaacaata tcctggcaag agtgccgaga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	180
acctgttagtt acgaggaagc cagagaggta ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
tgcaaagatg gactggcgta gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgccagg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggctcg tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg cccccgatag cattacctgg	600
aaacctttagt acgcccgtga cctggacccc acagagaacc ccttgaccc gctggacttc	660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggttcaacga cttcaccagg	720
atcgtggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	780
gaggaaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	840
gcccaactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattacttc	1020
cgaatgaacg tcgccccgtc ttgcctgcca gagcggagatt gggccgaaag caccctgatg	1080
acacagaaaa ctggcatcg t gagggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc	1140
actcgccgtga aaatgctgga agtgcctac gtcgaccggg actcttgtaa gctgagtagc	1200
agcttcatca ttacccagaa tatgtttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1260
tgtcaggag acagtggcg gctcacgtg actaggttca aagataactta ttttgacc	1320
ggcatcgta gctgggaga gggatgcgcgca cgcaaggaa aatacggaaat ctataccaag	1380
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccggggct gccaaaggca	1440
aaaagtcatg ccccgaggt cattaccgt tccctctga aagaagacca ggtggacc	1500
aggctgattg acggcaag	1518

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 1518

5 &lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 23

&lt;400&gt; 91

## ES 2 636 162 T3

atggaaagac ccctgcac t ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg cccccgatag cattacctgg	600
aaacctttagt acgcccgtga cctgacccc acagagaacc ccttgaccc gctggacttc	660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggctgagcag catgaccagg	720
atcgtggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	780
gaggaaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	840
gcccaactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattacttc	1020
cgaatgaacg tcgcccgtc ttgcctgcca gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg	1080
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt gagcggacac atgagaaggg caggcagtcc	1140
actcgccgtga aaatgctgga agtgcctac gtcgacccgga actcttgtaa gctgagtagc	1200
agcttcatca ttacccagaa tatgtttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1260
tgtcagggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgacc	1320
ggcatcgta gctgggaga gggatgcgcgca cgcaagggaa aatacggaaat ctataccaag	1380
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccggggct gccaaaggca	1440
aaaagtcatg ccccgaggt cattaccgt tccctctga aagaagacca ggtggacc	1500
aggctgattg acggcaag	1518

&lt;210&gt; 92

&lt;211&gt; 1518

5 &lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 24

&lt;400&gt; 92

# ES 2 636 162 T3

atgggaagac	ccctgcac	tgtgctgctg	tccgcctcac	tggctggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgttatccg	acggaggcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	gcccacctgg	agcggaaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatcccac	cggccctat	ccttgtggg	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	600
aaaccttatg	acgcccgtga	cctgacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	660
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	ggcctcccag	cctgaccagg	720
atcgtggag	gacaggagtg	caaggacgga	aatgtccat	ggcaggccct	gctgattaac	780
gagaaaaatg	agggattctg	cggaggcaact	atcctgagcg	agttctacat	tctgaccgca	840
gcccaactgtc	tgtatcaggc	taagcgattc	aaagtgcggg	tcggcgacag	aaacaccgag	900
caggaggaag	ggggagaagc	agtgcacgag	gtcgaagtgg	tcatcaagca	taatcgcttc	960
actaaagaga	cctacgactt	tgatatcgct	gtgctgcgcc	tgaagacacc	tattacttgc	1020
cgaatgaacg	tcgcccgtc	ttgcctgcca	gagcgagatt	gggccgaaag	caccctgatg	1080
acacagaaaa	ctggcatcgt	gagcgggttt	ggacggacac	atgagaaggg	caggcagtcc	1140
actcgccctga	aaatgctgga	agtgcctac	gtcgaccgg	actcttgtaa	gctgagtagc	1200
agcttcatca	ttacccagaa	tatgtttgc	gccgggtatg	acacaaagca	ggaggatgct	1260
tgtcagggag	acagtggcgg	gcctcacgtg	actaggttca	aagataactta	ttttgtgacc	1320
ggcatacgta	gctggggaga	gggatgcgc	cgcaagggg	aatacggaaat	ctataccaag	1380
gtgacagcct	ttctgaaatg	gattgaccga	tctatgaaga	cccggggct	gccaaaggca	1440
aaaagtcatg	cccccgaggt	cattaccagt	tccctctga	aagaagacca	ggtggacc	1500
aggctgattg	acggcaag					1518

<210> 93

<211> 1518

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 25

<400> 93

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac ccctgcac	tgtgctgctg tccgcctcac	tggctggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag	gctaacaata tcctggcaag agtgccgaga		120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa	ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa		180
acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg	tgcgaagact cagataagac aaacgagtt		240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc	gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag		300
tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc	acatgtctgg agggattcga aggcaagaat		360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtctcc ctggataacg	gcgactgcga tcagtttgt		420
catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggg	gatacacact ggctgacaat		480
ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggga	agcagacact ggagaggcgc		540
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg	ccccgatag cattacctgg		600
aaacctttagt acgcccgtga cctggacccc	acagagaacc ccttgaccc gctggacttc		660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta	ggctgtcctg cggccagagg		720
atcgtggag gacaggagtg caaggacgga	aatgtccat ggcaggccct gctgattaac		780
gaggaaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg	agttctacat tctgaccgca		840
gcccaactgtc tgtatcaggc taagcgattc	aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag		900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag	gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc		960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct	gtgctgcgcc tgaagacacc tattacttc		1020
cgaatgaacg tcgcccgtc ttgcctgcca	gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg		1080
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt	ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc		1140
actcgccgtga aaatgctgga agtgcctac	gtcgaccggaa actcttgtaa gctgagtagc		1200
agcttcatca ttacccagaa tatgtttgc	gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct		1260
tgtcaggag acagtggcgg	gcctcacgtg actaggttca aagataactta ttttgacc		1320
ggcatcgta gctgggaga	gggatgcgcac cgcaagggaa aatacggaaat ctataccaag		1380
gtgacagcct ttctgaaatg	gattgaccga tctatgaaga cccggggct gccaaaggca		1440
aaaagtcatg ccccgaggt	cattaccagt tccctctga aagaagacca ggtggacc		1500
aggctgattg acggcaag			1518

<210> 94

<211> 1500

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 26

<400> 94

atggaaagac ccctgcac t ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag gctaacaata tcctggcaag agtgccgaga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	180
acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggg agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggctgatag cattacctgg aaacctttag acgcccgtga cctggacccc	600
acagagaacc ctttgacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac	660
aatctgacta gggacttcct ggcagaagga ggaggagtga ggatcgtggg aggacaggag	720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagggaaa tgagggattc	780
tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag	840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
tttgatatcg ctgtgtcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccc	1020
gcttgcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1140
gaagtgcctt acgtcgaccg gaactttgt aagctgagta gcagctcat cattacccag	1200
aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
gggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga cggcatcg t cagctgggaa	1320
gagggatgac cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacagc ctttctgaaa	1380
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 1500

5 &lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 27

&lt;400&gt; 95

## ES 2 636 162 T3

atggaaagac ccctgcac t ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	180
acctgttagtt acgaggaagc cagagaggta ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggaa gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggctag tggctgatag cattacctgg aaacctttag acgcccgtga cctggacccc	600
acagagaacc ctttgcacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac	660
aatctgacta gggacttcc tggccaggaa ctgaccctta ggatcgtggg aggacaggag	720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagggaaa tgaggattc	780
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag	840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	900
gcagtgcacg aggtcgaatg ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca ctttactt tccgaatgaa cgtcgcccc	1020
gcttgcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1140
gaagtgcctt acgtcgaccg gaactttgt aagctgagta gcagctcat cattacccag	1200
aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggag acacagtggc	1260
gggcctcaccg tgacttagtt caaagatact tattttgtga cggcatcgat cagctgggaa	1320
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1380
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500

&lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 1500

5 &lt;212&gt; ADN

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 28

&lt;400&gt; 96

# ES 2 636 162 T3

atggaaagac ccctgcac t ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acggaggcag gctaacaata tcctggcaag agtgccgaga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	180
acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgtccagg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggg agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggctag tggctgatag cattacctgg aaacctttag acgcccgtga cctggacccc	600
acagagaacc cctttgacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac	660
aatctgacta ggaaggccac caacgccacc ctgtccccata ggatcggtgg aggacaggag	720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagggaaa tgaggattc	780
tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag	840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
tttgatatcg ctgtgtcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	1020
gcttgcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1140
gaagtgcctt acgtcgaccg gaactttgt aagctgagta gcagctcat cattacccag	1200
aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
gggcctcacg tgacttagtt caaagatact tattttgtga cggcatcg t cagctgggaa	1320
gagggatgac cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacagc ctttctgaaa	1380
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500
<210> 97	
<211> 1500	
5 <212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
<220>	
<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 29	
<400> 97	
atggaaagac ccctgcac t ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60

# ES 2 636 162 T3

ggagaatctc	tgttatccg	acggagcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcggaaatg	catggaggaa	180
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggta	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tgaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	300
tgcaaagatg	gactggcg	gtacacctgc	acatgtctgg	aggattcga	aggcaagaat	360
tgcaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcaagtttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccctat	ccttgtggg	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctgatag	cattacctgg	aaacctttag	acgcccgtga	cctggacccc	600
acagagaacc	ccttgacact	gctggacttc	aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	660
aatctgacta	ggaaggccac	ccagggccacc	ctgagcccta	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	780
tgccggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcaactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	1020
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcggtt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1140
gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcccggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	tatgtgtga	ccggcatcgt	cagctgggaa	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	cttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500
<210>	98					
<211>	1500					
5 <212>	ADN					
<213>	Secuencia artificial					
<220>						
<223>	Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 30					
<400>	98					
	atgggaagac	ccctgcac	ggtgctgctg	tccgcctac	tggctggct	60
10	ggagaatctc	tgttatccg	acggagcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga
						120

# ES 2 636 162 T3

	gccaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcagaact cagataagac aaacgagttt	240
	tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
	tgcaaagatg gactggcgca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
	tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggaa gatacacact ggctgacaat	480
	ggcaaggcat gcattccccac cggcccttat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	540
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacccgc	600
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	660
	agaggcgata acaatctgac taggaccaggc aagctgacca ggatcggtgg aggacaggag	720
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	780
	tgccggggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccc cagccactg tctgtatcag	840
	gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	900
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
	tttgatatcg ctgtgtcgcc cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcggcc	1020
	gcttcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
	tgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcc gaaaatgctg	1140
	gaagtgcctt acgtcgaccc gaactcttgc aagctgagta gcagcttcat cattacccag	1200
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
	ggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1320
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1380
	tggattgacc gatctatgaa gaccgggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500
	<210> 99	
	<211> 1500	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID Nº 31	
	<400> 99	
	atgggaagac ccctgcacatct ggtgtgtcc tccgcctcac tggctggct gctgtgtcg	60
	ggagaatctc tggatccg acggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
	gccaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
10	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcagaact cagataagac aaacgagttt	240

# ES 2 636 162 T3

	tggaaaatgt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	300
	tgcaaaatgt gactggcgta gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
	tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	420
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgtccagg gatacacact ggctgacaat	480
	ggcaaggcat gcatccccac cggccctat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
	aaaaggtagt tggctcaggc aactagcgat agcattacct gaaacacctt tgacgcgc	600
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	660
	agaggcgata acaatctgac taggttcaac gacttcacca ggatcgtggg aggacaggag	720
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	780
	tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcg	840
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtccggcgc agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	900
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
	tttgatatcg ctgtgtcgct cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcggccct	1020
	gcttgcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcattc	1080
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1140
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcatttacccag	1200
	aatatgtttt ggcggggta tgacacaaag caggaggatg ctgtcagg agacagtggc	1260
	ggcctcaccg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1320
	gaggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1380
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500
	<210> 100	
	<211> 1500	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 32	
	<400> 100	
	atggaaagac ccctgcattt ggtgtgtcg tccgcctcac tggctggct gctgtgtcg	60
	ggagaatctc tggatcccg acggggcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
	gccttgcgtt tcctggagga aatgaagaaa gccacactgg agcgggaatg catggaggaa	180
	acctgttagtt acgaggaagc cagagggatg ttgcggact cagataagac aaacgagttt	240
10	tggaaaatgt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	300

# ES 2 636 162 T3

	tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgtccagg gatacacact ggctgacaat	480
	ggcaaggcat gcataccac cggcccstat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
	aaaaggctcg tggctcaggc aactagcgat agcattacct gaaacaccta tgacgccgt	600
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	660
	agaggcgata acaatctgac taggctgagc agcatgacca ggatcgtgg aggacaggag	720
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaa tgagggattc	780
	tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccc cagccactg tctgtatcg	840
	gctaaggcgat tcaaagtgcg gtcggcgac agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	900
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gactacgac	960
	tttgatatcg ctgtgtcgct cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccct	1020
	gcttgccctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcattc	1080
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1140
	gaagtgcctt acgtcgaccc gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattacccag	1200
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcagg agacagtggc	1260
	ggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgat cagctgggaa	1320
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggc atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1380
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500
	<210> 101	
	<211> 1500	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 33	
	<400> 101	
	atggaaagac ccctgcac ggtgtgtctg tccgcctcac tggctggct gctgtgtctg	60
	ggagaatctc tgtttatccg acggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa gcccacctgg agcggaaatg catggaggaa	180
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	240
	tgaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
	tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
10	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	420

# ES 2 636 162 T3

	catgaggaac agaattccgt ggtctgctct t tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
	ggcaaggcat gcattccccac cggcccccstat ctttgtggaa agcagacact ggagaggcg	540
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagcgat agcattacctt ggaaacctta tgacgcccgt	600
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	660
	agaggcgata acaatctgac taggcctccc agcctgacca ggatcgtggg aggacaggag	720
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc	780
	tgcggaggca ctatccttag cgagttctac attctgaccc cagccactg tctgtatcag	840
	gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	900
	gcagtgcacg aggtcgaatg ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
	tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcggccct	1020
	gcttgccctgc cagagcgaga ttggggcgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1140
	gaagtgcctt acgtcgacccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcattt cattacccag	1200
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
	gggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1320
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1380
	tggattgacc gatctatgaa gaccgggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500
	<210> 102	
	<211> 1500	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 34	
	<400> 102	
	atgggaagac ccctgcacatct ggtgctgctg tccgcctcac tggctggct gctgctgctg	60
	ggagaatctc ttttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa gcccacctgg agcggaaatg catggaggaa	180
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtt ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
	tgaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	300
	tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	420
10	catgaggaac agaattccgt ggtctgctct t tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480

ES 2 636 162 T3

ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccttat	ctttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtag	tggctcaggc	aactagcgat	agcattacct	ggaaacctta	tgacgccgct	600
gacctggacc	ccacagagaa	ccctttgac	ctgctggact	tcaaccagac	acagcctgaa	660
agaggcgata	acaatctgac	taggctgtcc	tgccggcaga	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagggaaaa	tgagggattc	780
tgccggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtccggcgc	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacccctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	ccttattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	1020
gcttgcctgc	cagagcgaga	ttgggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcattc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1140
gaagtgcctt	acgtcgaccg	gaactcttgc	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1200
aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	tatgtgtga	ccggcatcgt	cagctgggaa	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacca	aggtgacacgc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

<210> 103

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID Nº 7 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 103

Ala	Asn	Ser	Phe	Leu	Glu	Glu	Met	Lys	Lys	Gly	His	Leu	Glu	Arg	Glu	
1							5							10		15

Cys	Met	Glu	Glu	Thr	Cys	Ser	Tyr	Glu	Glu	Ala	Arg	Glu	Val	Phe	Glu
								20					25		30

Asp	Ser	Asp	Lys	Thr	Asn	Glu	Phe	Trp	Asn	Lys	Tyr	Lys	Asp	Gly	Asp
								35			40		45		

Gln	Cys	Glu	Thr	Ser	Pro	Cys	Gln	Asn	Gln	Gly	Lys	Cys	Lys	Asp	Gly
								50			55		60		

Leu	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys	Thr	Cys	Leu	Glu	Gly	Phe	Glu	Gly	Lys	Asn
								65			70		75		80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180 185 190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu	Asp	Gln	Val	Asp	Pro	Arg	Leu	Ile	Asp	Gly	Lys
450						455					460

<210> 104

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID Nº 8 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 104

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
 1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
           20                 25                 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

10 Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
10 65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly  
180 185 190

Val Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
450 455 460

<210> 105

<211> 460

5 <212> PRT

### <213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID Nº 9 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 105

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
           20                 25                 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

10 Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Asp Phe Leu Ala Glu Gly Leu Thr  
180 185 190

Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
385                  390                  395                  400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
450 455 460

<210> 106

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID Nº 10 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 106

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
 1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
 65                    70                    75                    80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Lys Ala Thr Asn Ala Thr Leu Ser  
180 185 190

Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu	Asp	Gln	Val	Asp	Pro	Arg	Leu	Ile	Asp	Gly	Lys
450					455						460

<210> 107

<211> 460

5 <212> PRT

### <213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 11 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 107

Ala Asn Ser Phe Ile Glu Glu Met Lys Lys Gly His Ile Glu Arg Glu  
 1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
           20                 25                 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

10 Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Lys Ala Thr Gln Ala Thr Leu Ser  
180 185 190

Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
450 455 460

<210> 108

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 12 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 108

Ala Asn Ser Phe Ile Glu Glu Met Lys Lys Gly His Ile Glu Arg Glu  
 1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

10 Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Thr Ser Lys Leu  
180 185 190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
450 455 460

<210> 109

<211> 460

5 <212> PRT

### <213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 13 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 109

Ala Asn Ser Phe Ile Glu Glu Met Lys Lys Gly His Ile Glu Arg Glu  
 1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65                   70                   75                   80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Phe Asn Asp Phe  
180 185 190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450 455 460

<210> 110

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID Nº 14 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 110

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
 1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
 20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
 35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
 50 55 60

10 Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
 65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Leu Ser Ser Met  
180 185 190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450 455 460

<210> 111

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID Nº 15 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 111

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
 1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
 20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
 35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
 50 55 60

10 Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
 65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Pro Pro Ser Leu  
180 185 190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
450 455 460

<210> 112

<211> 460

5 <212> PRT

### <213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 16 sin péptido señal y sin propéptido  
162-112

<400> 112

Ala Asn Ser Phe Ile Glu Glu Met Lys Lys Gly His Ile Glu Arg Glu  
 1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65                   70                   75                   80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Leu Ser Cys Gly  
180 185 190

Gln Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg

ES 2 636 162 T3

325

330

335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                  390                  395                  400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
450 455 460

<210> 113

<211> 470

5 <212> PRT

### <213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 17 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 113

Ala Asn Ser Phe Ileu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
           20                 25                 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

10 Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

ES 2 636 162 T3

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180 185 190

Thr Arg Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly Val Arg Ile Val Gly Gly  
195 200 205

Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn  
210 215 220

Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr  
225 230 235 240

Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val  
245 250 255

Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val  
260 265 270

His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr  
275 280 285

Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe  
290 295 300

Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu  
305 310 315 320

Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg

# ES 2 636 162 T3

325

330

335

Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val  
 340                           345                           350

Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile  
 355                           360                           365

Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala  
 370                           375                           380

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr  
 385                           390                           395                           400

Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys  
 405                           410                           415

Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile  
 420                           425                           430

Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala  
 435                           440                           445

Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro  
 450                           455                           460

Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 465                           470

<210> 114

<211> 470

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 18 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 114

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
 1                           5                           10                           15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
 20                           25                           30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
 35                           40                           45

10 Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
 50                           55                           60

ES 2 636 162 T3

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65                   70                   75                   80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85                   90                   95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100               105               110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115               120               125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130               135               140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145               150               155               160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165               170               175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180               185               190

Thr Arg Asp Phe Leu Ala Glu Gly Leu Thr Pro Arg Ile Val Gly Gly  
195               200               205

Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn  
210               215               220

Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr  
225               230               235               240

Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val  
245               250               255

Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val  
260               265               270

His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr  
275               280               285

Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe  
290               295               300

Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu

ES 2 636 162 T3

305                   310                   315                   320

Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg  
 325                   330                   335

Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val  
 340                   345                   350

Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile  
 355                   360                   365

Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala  
 370                   375                   380

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr  
 385                   390                   395                   400

Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys  
 405                   410                   415

Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile  
 420                   425                   430

Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala  
 435                   440                   445

Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro  
 450                   455                   460

Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 465                   470

<210> 115

<211> 470

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID Nº 19 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 115

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
 1                   5                   10                   15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
 20                   25                   30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
 35                   40                   45

ES 2 636 162 T3

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180 185 190

Thr Arg Lys Ala Thr Asn Ala Thr Leu Ser Pro Arg Ile Val Gly Gly  
195 200 205

Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn  
210 215 220

Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr  
225 230 235 240

Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val  
245 250 255

Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val  
260 265 270

His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr  
275 280 285

Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe

# ES 2 636 162 T3

290

295

300

Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu  
 305                   310                   315                   320

Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg  
 325                   330                   335

Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val  
 340                   345                   350

Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile  
 355                   360                   365

Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala  
 370                   375                   380

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr  
 385                   390                   395                   400

Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys  
 405                   410                   415

Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile  
 420                   425                   430

Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala  
 435                   440                   445

Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro  
 450                   455                   460

Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 465                   470

<210> 116

<211> 470

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 20 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 116

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
 1                   5                   10                   15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
 20                   25                   30

10

ES 2 636 162 T3

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180 185 190

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

Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn  
210 215 220

Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr  
225 230 235 240

Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val  
245 250 255

Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val  
260 265 270

His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr

## ES 2 636 162 T3

	275	280	285	
Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe				
290	295		300	
Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu				
305	310		315	320
Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg				
325	330		335	
Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val				
340	345		350	
Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile				
355	360		365	
Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala				
370	375		380	
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr				
385	390		395	400
Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys				
405	410		415	
Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile				
420	425		430	
Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala				
435	440		445	
Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro				
450	455		460	
Arg Leu Ile Asp Gly Lys				
465	470			
<210> 117				
<211> 466				
5 <212> PRT				
<213> Secuencia artificial				
<220>				
<223> SEC ID Nº 21 sin péptido señal y sin propéptido				
<400> 117				
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu				
10 1	5		10	15

ES 2 636 162 T3

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180 185 190

Thr Arg Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys  
195 200 205

Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu  
210 215 220

Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala  
225 230 235 240

Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp  
245 250 255

Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu

ES 2 636 162 T3

260

265

270

Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp  
275 280 285

Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val  
290 295 300

Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met  
305 310 315 320

Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys  
325 330 335

Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp  
340 345 350

Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met  
355 360 365

Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp  
370 375 380

Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr  
385 390 395 400

Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly  
405 410 415

Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met  
420 425 430

Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile  
435 440 445

Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp  
450 455 460

Gly Lys  
465

<210> 118  
<211> 466  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 22 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 118

ES 2 636 162 T3

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180 185 190

Thr Arg Phe Asn Asp Phe Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys  
195 200 205

Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu  
210 215 220

Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala  
225 230 235 240

Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp

# ES 2 636 162 T3

	245	250	255
Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu			
260	265	270	
Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp			
275	280	285	
Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val			
290	295	300	
Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met			
305	310	315	320
Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys			
325	330	335	
Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp			
340	345	350	
Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met			
355	360	365	
Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp			
370	375	380	
Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr			
385	390	395	400
Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly			
405	410	415	
Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met			
420	425	430	
Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile			
435	440	445	
Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp			
450	455	460	
Gly Lys			
465			
<210> 119			
<211> 466			
5 <212> PRT			
<213> Secuencia artificial			
<220>			
<223> SEC ID N° 23 sin péptido señal y sin propéptido			
<400> 119			

ES 2 636 162 T3

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145 150 155 160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165 170 175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180 185 190

Thr Arg Leu Ser Ser Met Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys  
195 200 205

Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu  
210 215 220

Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala

ES 2 636 162 T3

225

230

235

240

Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp  
245 250 255

Arg Asn Thr Glu Gln Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu  
260 265 270

Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp  
275 280 285

Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val  
290 295 300

Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met  
305 310 315 320

Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys  
325 330 335

Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp  
340 345 350

Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met  
355 360 365

Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp  
370 375 380

Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr  
385 390 395 400

Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly  
405 410 415

Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met  
420 425 430

Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile  
435 440 445

Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp  
450 455 460

Gly Lys  
465

<210> 120  
<211> 466

5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>

ES 2 636 162 T3

<223> SEC ID Nº 24 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 120

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1               5               10               15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20               25               30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35               40               45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50               55               60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65               70               75               80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85               90               95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100              105              110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115              120              125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130              135              140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145              150              155              160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165              170              175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180              185              190

Thr Arg Pro Pro Ser Leu Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys  
195              200              205

Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu

## ES 2 636 162 T3

210

215

220

Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala  
 225                   230                   235                   240

Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp  
 245                   250                   255

Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu  
 260                   265                   270

Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp  
 275                   280                   285

Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val  
 290                   295                   300

Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met  
 305                   310                   315                   320

Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys  
 325                   330                   335

Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp  
 340                   345                   350

Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met  
 355                   360                   365

Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp  
 370                   375                   380

Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr  
 385                   390                   395                   400

Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly  
 405                   410                   415

Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met  
 420                   425                   430

Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile  
 435                   440                   445

Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp  
 450                   455                   460

Gly Lys  
 465

5 <210> 121  
 <211> 466  
 <212> PRT

ES 2 636 162 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID Nº 25 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 121

Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1                   5                   10                   15

Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20               25                   30

Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35               40                   45

Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50               55                   60

Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65               70                   75                   80

Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85               90                   95

Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100              105                   110

Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115              120                   125

Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130              135                   140

Ala Gln Ala Thr Ser Ser Ser Gly Glu Ala Pro Asp Ser Ile Thr Trp  
145              150                   155                   160

Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp  
165              170                   175

Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu  
180              185                   190

5    Thr Arg Leu Ser Cys Gly Gln Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys

## ES 2 636 162 T3

195	200	205
<b>Asp Gly Glu Cys Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu</b>		
210	215	220
<b>Gly Phe Cys Gly Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala</b>		
225	230	235
<b>240</b>		
<b>Ala His Cys Leu Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp</b>		
245	250	255
<b>Arg Asn Thr Glu Gln Glu Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu</b>		
260	265	270
<b>Val Val Ile Lys His Asn Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp</b>		
275	280	285
<b>Ile Ala Val Leu Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val</b>		
290	295	300
<b>Ala Pro Ala Cys Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met</b>		
305	310	315
<b>320</b>		
<b>Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys</b>		
325	330	335
<b>Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp</b>		
340	345	350
<b>Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met</b>		
355	360	365
<b>Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp</b>		
370	375	380
<b>Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr</b>		
385	390	395
<b>400</b>		
<b>Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly</b>		
405	410	415
<b>Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met</b>		
420	425	430
<b>Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile</b>		
435	440	445
<b>Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp</b>		
450	455	460
<b>Gly Lys</b>		
465		

ES 2 636 162 T3

<210> 122  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 26 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 122  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro  
145 150 155 160  
  
Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu  
165 170 175  
  
Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Asp Phe Leu Ala Glu Gly Gly Gly

10

## ES 2 636 162 T3

180

185

190

Val Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
 195                   200                   205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
 210                   215                   220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
 225                   230                   235                   240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
 245                   250                   255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
 260                   265                   270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
 275                   280                   285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
 290                   295                   300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
 305                   310                   315                   320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
 325                   330                   335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340                   345                   350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355                   360                   365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370                   375                   380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                   390                   395                   400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405                   410                   415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420                   425                   430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435                   440                   445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450                   455                   460

ES 2 636 162 T3

<210> 123  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 27 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 123  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro  
145 150 155 160  
  
Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu  
165 170 175  
  
Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Asp Phe Leu Ala Glu Gly Leu Thr

## ES 2 636 162 T3

180

185

190

Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
 195                   200                   205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
 210                   215                   220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
 225                   230                   235                   240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
 245                   250                   255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
 260                   265                   270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
 275                   280                   285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
 290                   295                   300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
 305                   310                   315                   320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
 325                   330                   335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340                   345                   350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355                   360                   365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370                   375                   380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                   390                   395                   400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405                   410                   415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420                   425                   430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435                   440                   445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450                   455                   460

ES 2 636 162 T3

<210> 124  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 28 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 124  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro  
145 150 155 160  
  
Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu  
165 170 175  
  
Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Lys Ala Thr Asn Ala Thr Leu Ser

## ES 2 636 162 T3

180

185

190

Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
 195                   200                   205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
 210                   215                   220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
 225                   230                   235                   240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
 245                   250                   255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
 260                   265                   270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
 275                   280                   285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
 290                   295                   300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
 305                   310                   315                   320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
 325                   330                   335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340                   345                   350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355                   360                   365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370                   375                   380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                   390                   395                   400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405                   410                   415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420                   425                   430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435                   440                   445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450                   455                   460

ES 2 636 162 T3

<210> 125  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 29 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 125  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala Asp Leu Asp Pro  
145 150 155 160  
  
Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln Thr Gln Pro Glu  
165 170 175  
  
Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Lys Ala Thr Gln Ala Thr Leu Ser

## ES 2 636 162 T3

180

185

190

Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
 195                   200                   205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
 210                   215                   220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
 225                   230                   235                   240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
 245                   250                   255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
 260                   265                   270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
 275                   280                   285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
 290                   295                   300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
 305                   310                   315                   320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
 325                   330                   335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340                   345                   350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355                   360                   365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370                   375                   380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                   390                   395                   400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405                   410                   415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420                   425                   430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435                   440                   445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450                   455                   460

ES 2 636 162 T3

<210> 126  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 30 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 126  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala  
145 150 155 160  
  
Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln  
165 170 175  
  
Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Thr Ser Lys Leu

## ES 2 636 162 T3

180

185

190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
 195                   200                   205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
 210                   215                   220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
 225                   230                   235                   240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
 245                   250                   255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
 260                   265                   270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
 275                   280                   285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
 290                   295                   300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
 305                   310                   315                   320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
 325                   330                   335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340                   345                   350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355                   360                   365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370                   375                   380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                   390                   395                   400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405                   410                   415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420                   425                   430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435                   440                   445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450                   455                   460

ES 2 636 162 T3

<210> 127  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 31 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 127  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala  
145 150 155 160  
  
Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln  
165 170 175  
  
Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Phe Asn Asp Phe

10

ES 2 636 162 T3

180

185

190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
195 200 205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
210 215 220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
225 230 235 240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
245 250 255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
260 265 270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
275 280 285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
290 295 300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
325 330 335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
340 345 350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
355 360 365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
370 375 380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
385 390 395 400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
405 410 415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
420 425 430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
435 440 445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
450 455 460

ES 2 636 162 T3

<210> 128  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 32 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 128  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala  
145 150 155 160  
  
Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln  
165 170 175  
  
Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Leu Ser Ser Met

## ES 2 636 162 T3

180

185

190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
 195                   200                   205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
 210                   215                   220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
 225                   230                   235                   240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
 245                   250                   255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
 260                   265                   270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
 275                   280                   285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
 290                   295                   300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
 305                   310                   315                   320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
 325                   330                   335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340                   345                   350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355                   360                   365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370                   375                   380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                   390                   395                   400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405                   410                   415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420                   425                   430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435                   440                   445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450                   455                   460

ES 2 636 162 T3

<210> 129  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 33 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 129  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala  
145 150 155 160  
  
Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln  
165 170 175  
  
Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Pro Pro Ser Leu

## ES 2 636 162 T3

180

185

190

Thr Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
 195                   200                   205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
 210                   215                   220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
 225                   230                   235                   240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
 245                   250                   255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
 260                   265                   270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
 275                   280                   285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
 290                   295                   300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
 305                   310                   315                   320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
 325                   330                   335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340                   345                   350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355                   360                   365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370                   375                   380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                   390                   395                   400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405                   410                   415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420                   425                   430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435                   440                   445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450                   455                   460

ES 2 636 162 T3

<210> 130  
<211> 460  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> SEC ID Nº 34 sin péptido señal y sin propéptido  
<400> 130  
Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu  
1 5 10 15  
  
Cys Met Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu  
20 25 30  
  
Asp Ser Asp Lys Thr Asn Glu Phe Trp Asn Lys Tyr Lys Asp Gly Asp  
35 40 45  
  
Gln Cys Glu Thr Ser Pro Cys Gln Asn Gln Gly Lys Cys Lys Asp Gly  
50 55 60  
  
Leu Gly Glu Tyr Thr Cys Thr Cys Leu Glu Gly Phe Glu Gly Lys Asn  
65 70 75 80  
  
Cys Glu Leu Phe Thr Arg Lys Leu Cys Ser Leu Asp Asn Gly Asp Cys  
85 90 95  
  
Asp Gln Phe Cys His Glu Glu Gln Asn Ser Val Val Cys Ser Cys Ala  
100 105 110  
  
Arg Gly Tyr Thr Leu Ala Asp Asn Gly Lys Ala Cys Ile Pro Thr Gly  
115 120 125  
  
Pro Tyr Pro Cys Gly Lys Gln Thr Leu Glu Arg Arg Lys Arg Ser Val  
130 135 140  
  
Ala Gln Ala Thr Ser Asp Ser Ile Thr Trp Lys Pro Tyr Asp Ala Ala  
145 150 155 160  
  
Asp Leu Asp Pro Thr Glu Asn Pro Phe Asp Leu Leu Asp Phe Asn Gln  
165 170 175  
  
Thr Gln Pro Glu Arg Gly Asp Asn Asn Leu Thr Arg Leu Ser Cys Gly

## ES 2 636 162 T3

180

185

190

Gln Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys Pro Trp  
 195                   200                   205

Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly Thr  
 210                   215                   220

Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Tyr Gln  
 225                   230                   235                   240

Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu Gln Glu  
 245                   250                   255

Glu Gly Gly Glu Ala Val His Glu Val Glu Val Val Ile Lys His Asn  
 260                   265                   270

Arg Phe Thr Lys Glu Thr Tyr Asp Phe Asp Ile Ala Val Leu Arg Leu  
 275                   280                   285

Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys Leu Pro  
 290                   295                   300

Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr Gly Ile  
 305                   310                   315                   320

Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser Thr Arg  
 325                   330                   335

Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp Arg Asn Ser Cys Lys Leu  
 340                   345                   350

Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Asp  
 355                   360                   365

Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val  
 370                   375                   380

Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr Gly Ile Val Ser Trp Gly  
 385                   390                   395                   400

Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Thr  
 405                   410                   415

Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met Lys Thr Arg Gly Leu Pro  
 420                   425                   430

Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile Thr Ser Ser Pro Leu Lys  
 435                   440                   445

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys  
 450                   455                   460

<210> 131  
 <211> 1380  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 103  
 <400> 131

gccaacttctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	tgcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagtttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccttat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	480
aaacctttagt	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	540
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	ggatcgtggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	660
tgcgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgacccg	cagcccactg	tctgtatcag	720
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	780
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	900
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1020
gaagtgcct	acgtcgacccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1080
aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgactagtt	caaagatact	tatgtgtga	ccggcatcgt	cagctgggaa	1200
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1380

10 <210> 132  
 <211> 1380  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 104  
 <400> 132

# ES 2 636 162 T3

gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	180
tgcaaagatg	gactggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgCGaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gCGactgcga	tcagtttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccstat	ccttggggaa	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	480
aacacccat	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgaccc	gctggacttc	540
aaccagacac	aggacttcct	ggcagaagga	ggaggagtga	ggatcgtggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	660
tgCGaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagccactg	tctgtatcag	720
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	780
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840
tttgatatcg	ctgtgtcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	900
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1020
gaagtgcacct	acgtcgacccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1080
aatatgtttt	gCGCCGGGTA	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	tatTTTGTGA	ccggcatcgt	cagctgggga	1200
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1380

<210> 133

<211> 1380

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 105

<400> 133

# ES 2 636 162 T3

	gccaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcagaact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaaaatgt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaaagatg gactggcgta gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggaa gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccccac cggccctat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccccatac cattacctgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgaccc gctggacttc	540
	aaccagacac aggacttcct ggccgagggc ctgaccccta ggatcgtggg aggacaggag	600
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaa tgagggattc	660
	tgccggggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgtcgcc cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcggccct	900
	gcttcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgccct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgacccg gaactcttgc aagctgagta gcagcttcattt cattacccag	1080
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	ggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1200
	gaggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccgggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 134	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 106	
	<400> 134	
	gccaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
10	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcagaact cagataagac aaacgagttt	120

# ES 2 636 162 T3

	tggaaaatgt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	180
	tgcaaaagatg gactggcgca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccccac cggccctat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	540
	aaccagacac agaaggccac caacgccacc ctgtccctta ggatcgtggg aggacaggag	600
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	660
	tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtccggcgc agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcggccct	900
	gcttgcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcattc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattacccag	1080
	aatatgtttt ggcggggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	gggcctcagc tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctggga	1200
	gaggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 135	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 107	
	<400> 135	
	gcacaacttcc ttctggagga aatgaagaaa ggcacactgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttgcagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaaaatgt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	180
	tgcaaaagatg gactggcgca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
10	catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360

# ES 2 636 162 T3

	ggcaaggcat gcatccccac cggccctat cttgtgggaa agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccccata cattacctgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc ccttgacct gctggacttc	540
	aaccagacac agaaggcac ccaggccacc ctgagcccta ggatcgtggg aggacaggag	600
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	660
	tgccggaggca ctatccttag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtccggcgc agaaacaccg agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacccatcgac	840
	tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca ccttattactt tccgaatgaa cgtcgccct	900
	gcttgcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgccct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag	1080
	aatatgtttt ggcggggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	gggcctcacg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1200
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctatacca aggtgacacgc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 136	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 108	
	<400> 136	
	gccaacttcc ttctggagga aatgaagaaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaagatg gactggcgaa gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgtccagg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccccac cggccctat cttgtgggaa agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccccata cattacctgg	480
10	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc ccttgacct gctggacttc	540

# ES 2 636 162 T3

	aaccagacac agcctgaaag aggaccaggc aagctgacca ggatcgtggg aggacaggag	600
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	660
	tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccc	900
	gcttcctgc cagagcgaga ttgggccaa agcacccctga tgacacagaa aactggcatc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcc gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgacccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattacccag	1080
	aatatgtttt ggcgcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	gggcctcacf tgacttagtt caaagatact tattttgtga cccgcacatcgt cagctggga	1200
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggc atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 137	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 109	
	<400> 137	
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaagatg gactggcgca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgcgtcaggg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccccatac cattacctgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgaccc gctggacttc	540
	aaccagacac agcctgaaag aggcttcaac gacttcacca ggatcgtggg aggacaggag	600
	tgcaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	660
	tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
10	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780

# ES 2 636 162 T3

	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgctcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccct	900
	gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatac	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgccct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcata cattacccag	1080
	aatatgtttt ggcgcggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	gggcctcacg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctggga	1200
	gagggatgctg cacgcaaggg gaaatacggaa atctataccaa aggtgacagc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 138	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 110	
	<400> 138	
	gcacaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtt ttgcagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaaataagt acaaagacgg cgatcgtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgc当地 aactggcgaa gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgc当地 aactgtt acccaggaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc当地	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgc当地 caggaggaa gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccac cggcccttat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggc当地 tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg cccccc当地 cattacctgg	480
	aaacctttagt acgccc当地 cctggacccc acagagaacc ctttgaccc gctggacttc	540
	aaccagacac agc当地 gaaag aggccctgagc agcatgacca ggatcgtgg aggacaggag	600
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc	660
	tgc当地 gaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatc当地	720
	gctaaggc当地 tcaaaggc当地 ggtccggc当地 agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780
	gc当地 agtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgctcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccct	900
10	gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatac	960

# ES 2 636 162 T3

	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccg qaactcttgt aagctgagta gcagctcat cattacccag	1080
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	ggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctggga	1200
	gagggatgctg caccggaaac gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 139	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 111	
	<400> 139	
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa gcccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggatg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaaatgt gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcggcaggg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccac cggccctat cttgtggg agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggttag tggctcaggg aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc ccttgacact gctggacttc	540
	aaccagacac agcctgaaag aggccctccc agcctgacca ggatcgtgg aggacaggag	600
	tgcaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatcc acgagaaaa tgagggattc	660
	tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccc cagccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacaccc agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgtcgcc cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	900
	gcttgcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagctcat cattacccag	1080
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
10	ggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctggga	1200
	gagggatgctg caccggaaac gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380

<210> 140  
 <211> 1380  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 112  
 <400> 140

gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagtttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccttat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	480
aaacctttagt	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	540
aaccagacac	agcctgaaag	aggcctgtcc	tgccggccaga	ggatcgtggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	660
tgcgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	720
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	780
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	900
gcttcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1020
gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1080
aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgactagtt	caaagatact	tatgtgtga	ccggcatcgt	cagctgggaa	1200
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1380

10 <210> 141  
 <211> 1410  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 113  
 <400> 141

# ES 2 636 162 T3

gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	180
tgcaaagatg	gactggcgca	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagtttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccstat	ccttggggaa	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggtctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	480
aacacccat	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgaccc	gctggacttc	540
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	gggacttcct	ggcagaagga	600
ggaggagtga	ggatcgtggg	aggacaggag	tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	660
ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	tgccggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	720
attctgaccg	cagcccaactg	tctgtatcag	gctaagcgt	tcaaagtgcg	ggtcggcgcac	780
agaaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	840
cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	900
cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	gcttcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	960
agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	1020
ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	gaagtgcct	acgtcgaccc	gaactcttgt	1080
aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	aatatgtttt	gcccggta	tgacacaaag	1140
caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	gggcctcacf	tgacttagtt	caaagatact	1200
tatTTGTGA	ccggcatcgt	cagctgggg	gaggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	1260
atctatacca	aggtgacacgc	ctttctgaaa	tggattgacc	gatctatgaa	gacccgggg	1320
ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	1380
caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag				1410

<210> 142

<211> 1410

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 114

<400> 142

# ES 2 636 162 T3

gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	180
tgcaaagatg	gactggcgca	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagtttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccstat	ccttggggaa	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	cccccgatag	cattacctgg	480
aacacccat	acgcccgtga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgaccc	gctggacttc	540
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	gggacttcct	ggccgagggc	600
ctgaccccta	ggatcgtggg	aggacaggag	tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	660
ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	tgccggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	720
attctgaccg	cagcccaactg	tctgtatcag	gctaagcgt	tcaaagtgcg	ggtcggcgcac	780
agaaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	840
cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	900
cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	gcttgctgc	cagagcgaga	ttggggccgaa	960
agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	1020
ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	gaagtgcct	acgtcgaccg	gaactcttgt	1080
aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	aatatgtttt	gcccgggta	tgacacaaag	1140
caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	gggcctcacf	tgacttagtt	caaagatact	1200
tatTTGTGA	ccggcatcgt	cagctgggg	gaggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	1260
atctatacca	aggtgacacgc	ctttctgaaa	ttgattgacc	gatctatgaa	gacccgggg	1320
ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	1380
caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag				1410

<210> 143

<211> 1410

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 115

<400> 143

# ES 2 636 162 T3

	gccaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcagaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaaaatgt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaaatgt gactggcgaa gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggaa gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcattccac cggcccstat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgaccc gctggacttc	540
	aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggaaggccac caacgccacc	600
	ctgtcccccta ggatcgtggg aggacaggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc	660
	ctgctgatta acgaggaaaa tgaggattc tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac	720
	attctgaccg cagccactg tctgtatcag gctaagcgtat tcaaagtgcg ggtcggcgcac	780
	agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag	840
	cataatcgct tcactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgtgcg cctgaagaca	900
	cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct gcttgcctgc cagagcggaa ttggccgaa	960
	agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag	1020
	ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgtc gaaatgcct acgtcgaccc gaactcttgt	1080
	aagctgagta gcagcttcat cattacccag aatatgtttt ggcgcggta tgacacaaag	1140
	caggaggatg cttgtcaggc agacagtggc gggcctcagc tgacttagtt caaagatact	1200
	tatgggtgtca cccgcacatcg cagctggggc gagggatgcg cacgcaaggaa gaaatacgga	1260
	atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gacccgggg	1320
	ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag gtcattacca gttccctct gaaagaagac	1380
	caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1410
	<210> 144	
	<211> 1410	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 116	
	<400> 144	
	gccaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcagaagact cagataagac aaacgagttt	120
10	tggaaaatgt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180

# ES 2 636 162 T3

	tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgtccagg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcataccac cggcccstat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggctcg tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg cccccgatag cattacctgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc ccttgaccc gctggacttc	540
	aaccagacac agcctgaaag aggcataac aatctgacta ggaaggccac ccaggccacc	600
	ctgagcccta ggatcggtgg aggacaggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc	660
	ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc tgccggaggca cttatctgag cgagttctac	720
	attctgaccg cagcccaactg tctgtatcag gctaagcgtat tcaaagtgcg ggtcgccgac	780
	agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag	840
	cataatcgct tcactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgtgcg cctgaagaca	900
	ccttattactt tccgaatgaa cgtcgccct gcttgcctgc cagagcggaa ttggccgaa	960
	agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag	1020
	ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt	1080
	aagctgagta gcagcttcat cattacccag aatatgtttt ggcgcggta tgacacaaag	1140
	caggaggatg cttgtcaggc agacagtggc gggcctcacc tgacttagtt caaagatact	1200
	tatTTTGTGA CCGGCATCGT CAGCTGGGA GAGGGATGCG CACGCAAGGG GAAATACGGA	1260
	atctatacca aggtgacacgc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gacccggggg	1320
	ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgg gtcattacca gttccctct gaaagaagac	1380
	caggtggacc caaggctgtat tgacggcaag	1410
	<210> 145	
	<211> 1398	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 117	
	<400> 145	
	gcacaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggcacacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttgcgtact cagataagac aaacgagttt	120
	tggataatgt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
10	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	300

# ES 2 636 162 T3

	catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tttgccagg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcataccac cggccctat ctttgtggg agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
	aaaccttatg acggcgctga cctgacccc acagagaacc ccttgacct gctggacttc	540
	aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggaccagcaa gctgaccagg	600
	atcgtggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	660
	gaggaaaatg agggattctg cgaggactatcctgagcg agttctacat tctgaccgca	720
	gcccaactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	780
	caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	840
	actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattacttcc	900
	cgaatgaacg tcgccccgtc ttgcctgcca gagcgagatt gggccgaaag cacccgtatg	960
	acacagaaaa ctggcatcgatg gacgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc	1020
	actcgccctga aaatgctgga agtgcctac gtcgacccgga actcttgtaa gctgagtagc	1080
	agcttcatca ttacccagaa tatgtttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1140
	tgtcagggag acagtggcg gcttcacgtg actaggttca aagatactta ttttgacc	1200
	ggcatcgta gctggggaga gggatgcgcgca cgcaaggggaa aatacggaat ctataccaag	1260
	gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccggggct gccaaaggca	1320
	aaaagtcatg ccccgaggtt cattaccgt tccctctga aagaagacca ggtggacc	1380
	aggctgattt acggcaag	1398
	<210> 146	
	<211> 1398	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 118	
	<400> 146	
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggataagt acaaagacgg cgatcgtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaaatgt gactggcgatgtc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgtactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tttgccagg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcataccac cggccctat ctttgtggg agcagacact ggagaggcgc	420
10	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480

# ES 2 636 162 T3

aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc ccttgacct gctggactc	540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggttcaacga ctccaccagg	600
atcgtggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	660
gaggaaaatg agggattctg cgaggact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	720
gccccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	780
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	840
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattacttcc	900
cgaatgaacg tcgccccgtc ttgcctgcca gagcgagatt gggccgaaag caccctgtatg	960
acacagaaaa ctggcatcgat gacgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc	1020
actcgccatgaa atatgctgga agtgcctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1080
agcttcatca ttaccagaa tatgtttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1140
tgtcagggag acagtggcg gctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgtgacc	1200
ggcatcgatca gctggggaga gggatgcgcgca cgcaaggaa aatacggaaat ctataccaag	1260
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccggggct gccaaaggca	1320
aaaagtcatg ccccgaggt cattaccagt tccccctctga aagaagacca ggtggaccca	1380
aggctgattg acggcaag	1398

<210> 147

<211> 1398

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 119

<400> 147

cccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttgcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
tggataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
tgcaaagatg gactggcgaa gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	300
catgaggaac agaattccgt ggtctgtctt tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
ggcaaggcat gcatccccac cggccctat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	420
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc ccttgacct gctggactc	540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggctgagcg catgaccagg	600

10

# ES 2 636 162 T3

	atcgtggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	660
	gaggaaaatg agggattctg cgaggact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	720
	gcccaactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	780
	caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	840
	actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattacttcc	900
	cgaatgaacg tcgcccctgc ttgcctgcca gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg	960
	acacagaaaa ctggcatcg gacgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc	1020
	actcgccctga aaatgctgga agtgcctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1080
	agcttcatca ttacccagaa tatgtttgc gccgggtatg acacaagca ggaggatgct	1140
	tgtcagggag acagtggcg gcctcacgtg actagggtca aagatactta ttttgtgacc	1200
	ggcatacgta gctggggaga gggatgcgcgca cgcaagggaa aatacgaat ctataccaag	1260
	gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccggggct gccaaaggca	1320
	aaaagtcatg ccccgaggt cattaccagt tccctctga aagaagacca ggtggaccga	1380
	aggctgattg acggcaag	1398
	<210> 148	
	<211> 1398	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 120	
	<400> 148	
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcagact cagataagac aaacgagttt	120
	tgaaataagt acaaagacgg cgatcacgtc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaagatg gactggcgca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgcgtccagg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgaccc gctggacttc	540
	aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggcctccag cctgaccagg	600
	atcgtggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	660
	gaggaaaatg agggattctg cgaggact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	720
10	gcccaactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	780

# ES 2 636 162 T3

	caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	840
	actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattacttc	900
	cgaatgaacg tcgccccgtc ttgcctgcca gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg	960
	acacagaaaa ctggcattgt gagggggtt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc	1020
	actcgccctga aaatgctgga agtgcctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1080
	agcttcatca ttacccagaa tatgtttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1140
	tgtcagggag acagtggcg gcctcacgtg actaggttca aagataactta ttttgtgacc	1200
	ggcatcgta gctgggaga gggatgcgca cgcaagggg aatacggaat ctataccaag	1260
	gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccggggct gccaaaggca	1320
	aaaagtcatg ccccccgggt cattaccagt tccctctga aagaagacca ggtggaccga	1380
	aggctgattt acggcaag	1398
	<210> 149	
	<211> 1398	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 121	
	<400> 149	
	gcacaacttcc tcctggagga aatgaagaaa ggcacactgg agcgggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttgcagact cagataagac aaacgagttt	120
	tgaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaagatg gactggcgca gtacacactgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgc	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcggg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcattccac cggcccttat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcagggc aactagctcc tctggcgagg ccccccgtat cattacactgg	480
	aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgaccc gctggacttc	540
	aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggctgtcctg cggccagagg	600
	atcgtggag gacaggagtg caaggacggc gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	660
	gaggaaaatg agggattctg cggaggact atcctgacgc agttctacat tctgaccgca	720
	gcccaactgtc tgtatcagggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	780
	caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	840
10	actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattacttc	900

# ES 2 636 162 T3

cgaatgaacg	tcgcccctgc	ttgcctgccca	gagcgagatt	ggccgaaag	caccctgatg	960	
acacagaaaa	ctggcatgt	gagccccgtt	ggacggacac	atagaaggg	caggcagtcc	1020	
actcgccctga	aatgctgga	agtgcctac	gtcgaccgga	actcttgtaa	gctgagtagc	1080	
agcttcatca	ttacccagaa	tatgtttgc	gccgggtatg	acacaaagca	ggaggatgct	1140	
tgtcagggag	acagtggcg	gcctcacgt	actaggttca	aagatactta	ttttgtgacc	1200	
ggcatcgta	gctggggaga	gggatgcgc	cgcaagggg	aatacggaa	ctataccaag	1260	
gtgacagcct	ttctgaaatg	gattgaccga	tctatgaaga	cccggggct	gccaaaggca	1320	
aaaagtcatg	cccccgaggt	cattaccgt	tccctctga	aagaagacca	ggtggacc	1380	
aggctgattg	acggcaag					1398	
<210>	150						
<211>	1380						
5 <212>	ADN						
<213>	Secuencia artificial						
<220>							
<223>	Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 122						
<400>	150						
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcggaaatg	catggaggaa	60	
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagagg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120	
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	180	
tgcaaagatg	gactggcg	gtacacctgc	acatgtctgg	aggattcga	aggcaagaat	240	
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagtttgt	300	
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360	
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccccat	ctttgtgg	agcagacact	ggagaggcgc	420	
aaaaggtcag	tggctgatag	cattacctgg	aaaccttatg	acgcccgtga	cctggacccc	480	
acagagaacc	ccttgac	ctgacttc	aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	540	
aatctgacta	gggacttct	ggcagaagga	ggaggagtga	ggatcgtgg	aggacaggag	600	
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaa	tgagggattc	660	
tgccggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	720	
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacaccc	agcaggagga	agggggagaa	780	
gcagtgcacg	agg	tcgtcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840	
tttgatatcg	ctgtgtcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccc	900	
gcttgcctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccc	tgacacagaa	aactggcatc	960	
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcg	ctgaaaatgctg	1020	
10 gaagtgc	ccct	acgtcgacccg	gaactcttgc	aagctgagta	gcagctcat	cattacccag	1080

# ES 2 636 162 T3

	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	gggcctcacg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctggga	1200
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacgg aatctataccca aggtgacagc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 151	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 123	
	<400> 151	
	gcacaactttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttgcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	180
	tgcaaagatg gactggcgca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggag gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcattccac cggccctat cttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctgatag cattacctgg aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc	480
	acagagaacc ctttgacact gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac	540
	aatctgacta gggacttctt ggccgagggc ctgaccctta ggatcgtggg aggacaggag	600
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc	660
	tgccgaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	900
	gcttgccctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgccct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcatttacccag	1080
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	gggcctcacg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctggga	1200
10	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacgg aatctataccca aggtgacagc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 152	
	<211> 1380	
15	<212> ADN	

# ES 2 636 162 T3

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 124  
 <400> 152

gccaacttcttcctggagga	aatgaagaaa	gcccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60		
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120	
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	180	
tgcaaagatg	gactggcgaa	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240	
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagtttgt	300	
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360	
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccttat	ccttggggaa	agcagacact	ggagaggcgc	420	
aaaaggtcag	tggctgatag	cattacctgg	aaacctttag	acgcccgtga	cctggacccc	480	
acagagaacc	ccttgacact	gctggacttc	aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	540	
aatctgacta	ggaaggccac	caacgcccacc	ctgtccctta	ggatcgtggg	aggacaggag	600	
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaaa	tgagggattc	660	
tgcgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagccactg	tctgtatcag	720	
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacacccg	agcaggagga	agggggagaa	780	
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840	
tttgatatcg	ctgtgtcgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	900	
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960	
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1020	
gaagtgcct	acgtcgacccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1080	
aatatgtttt	gcccggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1140	
gggcctcacg	tgacttagtt	caaagatact	tatgtgtga	ccggcatcgt	cagctgggaa	1200	
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260	
tggattgacc	qatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1320	
5	gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1380

<210> 153  
 <211> 1380  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 125  
 <400> 153

# ES 2 636 162 T3

gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgttagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaaag	180
tgcaaagatg	gactggcgca	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgtcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagtttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgtct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggccctat	ccttgggaa	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	ttggctgatag	cattacctgg	aaacctttagt	acgcccgtga	cctggacccc	480
acagagaacc	ccttgacact	gctggacttc	aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	540
aatctgacta	ggaaggccac	ccagggccacc	ctgagcccta	ggatcgtggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgagaaaaa	tgagggattc	660
tgcgaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	720
gctaagcgt	tcaaagtgcg	ggtcgccgac	agaaacacccg	acgaggagga	agggggagaa	780
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840
tttgatatcg	ctgtgtcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	900
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	aaaaatgctg	1020
gaagtgcct	acgtcgacccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattacccag	1080
aatatgtttt	gcgcgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgactagtt	caaagatact	tattttgta	ccggcatcgt	cagctgggaa	1200
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacc	aggtgacacgc	ctttctgaaa	1260
tggattgacc	gatctatgaa	gaccgggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
gtcattacca	gttccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1380

<210> 154

<211> 1380

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 126

<400> 154

# ES 2 636 162 T3

	gccaacttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	180
	tgcaaagatg gactggcgca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgcaggg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccccac cggccctat cttgtggg agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaaccta tgacccgct	480
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	540
	agaggcgata acaatctgac taggaccagc aagctgacca ggatcgtggg aggacaggag	600
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	660
	tgccgaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccc cagccactg tctgtatcag	720
	gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgtcgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccct	900
	gcttgccctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccc gaactcttgt aagctgagta gcagcttcattacccag	1080
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	ggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1200
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctataccca aggtgacacgc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 155	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 127	
	<400> 155	
	gccaacttt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagaggtg ttgcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	180
10	tgcaaagatg gactggcgca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240

# ES 2 636 162 T3

	tgcaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tggccaggaa gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcataccac cggcccstat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggttag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaaccta tgacgccgt	480
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	540
	agaggcgata acaatctgac tagttcaac gacttcacca ggatcgaaa aggacaggag	600
	tgcaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	660
	tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacccatcgac	840
	tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca ctttattactt tccgaatgaa cgtcgcccc	900
	gcttcctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgccct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgc aagctgagta gcagcttcat cattacccag	1080
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	gggcctcacg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgat cagctgggaa	1200
	gaggatgacg cacgcaaggg gaaatacggaa atctataccaa aggtgacacgc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gacccgggg ctgccaaggaa caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctctt gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 156	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 128	
	<400> 156	
	gccaacttcc ttaccgggaa aatgaagaaa ggccacctgg agcggaaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggataagt acaaagacgg cgatcgtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaa	180
	tgcggactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	240
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tggccaggaa gatacacact ggctgacaat	300
10	ggcaaggcat gcataccac cggcccstat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	360

# ES 2 636 162 T3

	aaaaggtcag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacgcccgt	480
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	540
	agaggcgata acaatctgac taggctgagc agcatgacca ggatcgtggg aggacaggag	600
	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	660
	tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccc cagcccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtcgccgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccct	900
	gcttgccctgc cagagcgaga ttggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcattc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccc gaaactctt aagctgagta gcagcttcat cattacccag	1080
	aatatgtttt ggcggggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	ggccctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1200
	gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctatacca aggtgacacgc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 157	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 129	
	<400> 157	
	gcacaacttcc ttctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaagatg gactggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcgtccagg gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat cttgtggg agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggcag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacgcccgt	480
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	540
	agaggcgata acaatctgac taggctctcc agcctgacca ggatcgtggg aggacaggag	600
10	tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgagaaaaa tgagggattc	660

## ES 2 636 162 T3

	tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtccggcgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	780
	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	840
	tttgcatacg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccc	900
	gcttcctgc cagagcgaga ttgggccaa agcaccctga tgacacagaa aactggcattc	960
	gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg	1020
	gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcatttacccag	1080
	aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
	ggccctcacg tgacttagtt caaagataact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggaa	1200
	gaggatgctgca caccggaaatcggaa atctataccaa aggtgacagc ctttctgaaa	1260
	tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
	gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380
	<210> 158	
	<211> 1380	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> ácido nucleico que codifica la SEC ID Nº 130	
	<400> 158	
	gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
	acctgttagtt acgaggaagc cagagagggtt ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
	tggataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaaag	180
	tgcaaaatgt gactggcgaa gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
	tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgtcc ctggataacg gcgactgcga tcagtttgt	300
	catgaggaac agaattccgt ggtctgtct tgcggcaggaa gatacacact ggctgacaat	360
	ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat cttgtggaa agcagacact ggagaggcgc	420
	aaaaggtcag tggctcaggc aactagcgat agcattaccc gaaacctta tgacgcccgt	480
	gacctggacc ccacagagaa ccccttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	540
	agaggcgata acaatctgac taggctgtcc tgcggccaga ggatcgtgg aggacaggag	600
	tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	660
	gctaaggcgat tcaaagtgcg ggtccggcgac agaaacacccg agcaggagga agggggagaa	720
10	gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	780

ES 2 636 162 T3

tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccc	900
gcttgccctgc caagcgcaga ttgggccaa agcacccctga tgacacagaa aactggcatc	960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgccct gaaaatgctg	1020
gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattacccag	1080
aatatgtttt ggcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
gggcctcactg tgacttagtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctggga	1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggaa atctataccaa aggtgacagc ctttctgaaa	1260
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380

## REIVINDICACIONES

- 5        1. Proteína que comprende una secuencia mutada de la SEC ID N° 1, comprendiendo dicha secuencia mutada de la SEC ID N° 1 al menos una mutación A, A', B, C o C', en la que: la mutación A consiste en la sustitución de los aminoácidos 43 a 52 de la secuencia SEC ID N° 1 con una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR y KATXATLSPR,
- 10      la mutación A' consiste en la sustitución de los aminoácidos 47 a 52 de la secuencia SEC ID N° 1 con una secuencia seleccionada entre TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR,
- 15      la mutación B consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR, KATXATLSPR, TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1,
- 15      la mutación C consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTPR, KATN\*ATLSPR y KATXATLSPR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1, y la delección de los aminoácidos 4 a 13 de la secuencia SEC ID N° 1,
- 20      la mutación C' consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre TSKLTR, FNDFTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR, entre los aminoácidos 52 y 53 de la secuencia SEC ID N° 1, y la delección de los aminoácidos 4 a 9 de la secuencia SEC ID N° 1,
- 25      en la que N\* es una asparagina opcionalmente glicosilada.
- 25      2. Proteína según la reivindicación 1, caracterizada por que comprende, preferentemente consiste en, la secuencia SEC ID N° 7, con al menos una mutación A, A', B, C o C'.
- 30      3. Proteína según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que comprende una secuencia seleccionada entre las SEC ID N° 9 a 16, 18 a 25, 27 a 34, 105 a 112, 114 a 121 y 123 a 130.
- 35      4. Complejo proteico que comprende una proteína según una de las reivindicaciones 1 a 3, y al menos una proteína de secuencia SEC ID N° 2, estando dichas proteínas unidas entre ellas por un puente disulfuro.
- 35      5. Ácido nucleico caracterizada por que codifica la proteína según una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 40      6. Ácido nucleico según la reivindicación 5, caracterizado por que se selecciona entre las secuencias SEC ID N° 77 a 84, 86 a 93, 95 a 102, 133 a 140, 142 a 149 y 151 a 158.
- 40      7. Casete de expresión que comprende el ácido nucleico según las reivindicaciones 5 o 6.
- 45      8. Vector de expresión, caracterizado por que comprende el casete de expresión según la reivindicación 7.
- 45      9. Célula recombinante que comprende el ácido nucleico según las reivindicaciones 5 o 6, estando dicho ácido nucleico preferiblemente incluido en el vector según la reivindicación 8.
- 50      10. Proteína según una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como medicamento.
- 50      11. Proteína según una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de trastornos hemorrágicos.

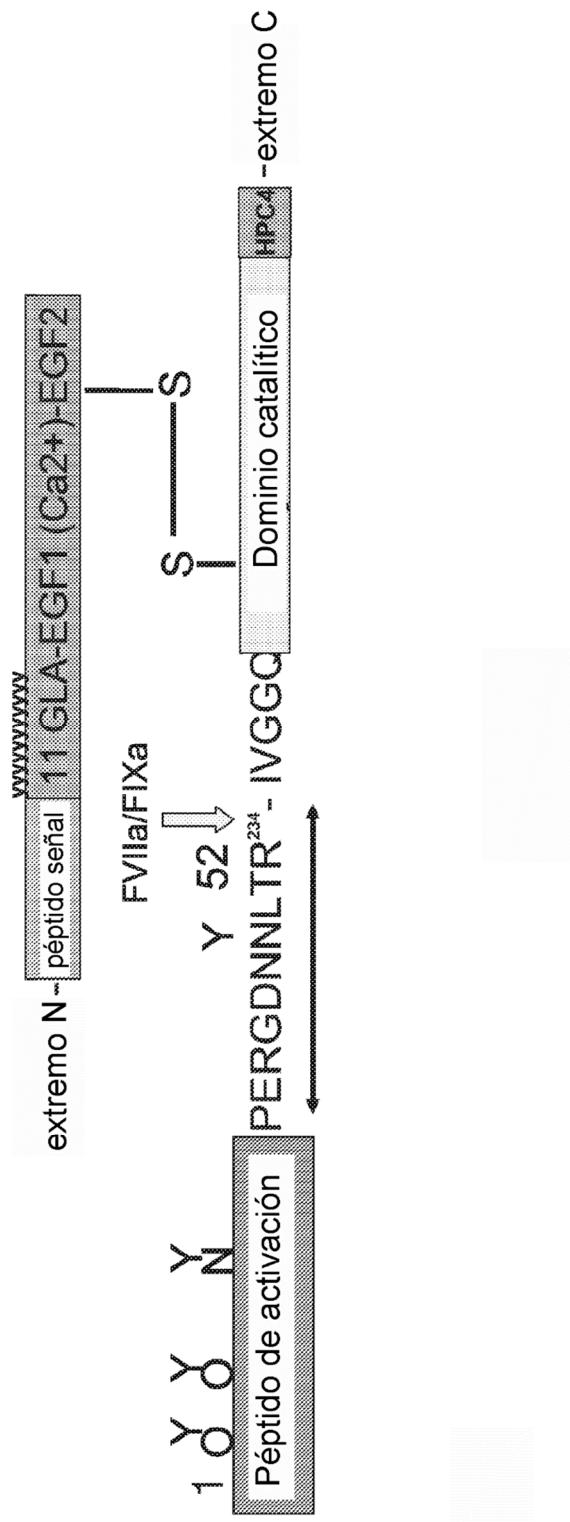


Figura 1

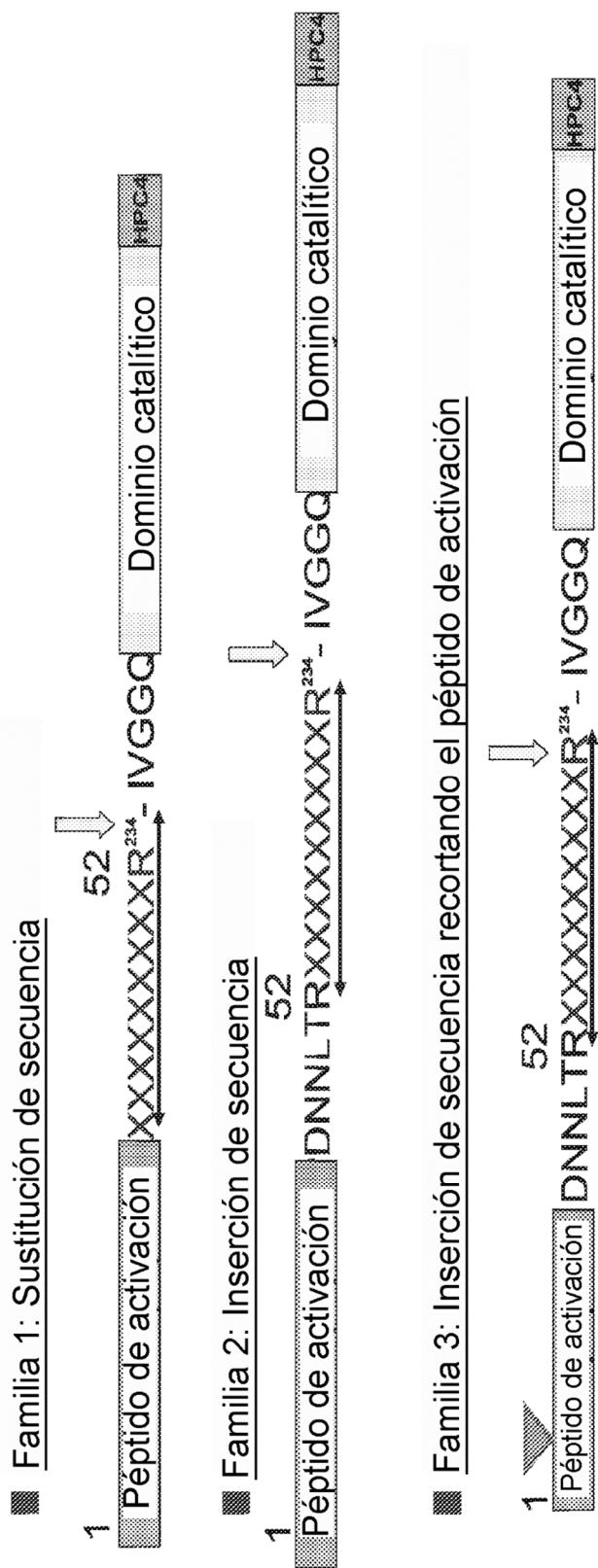


Figura 2

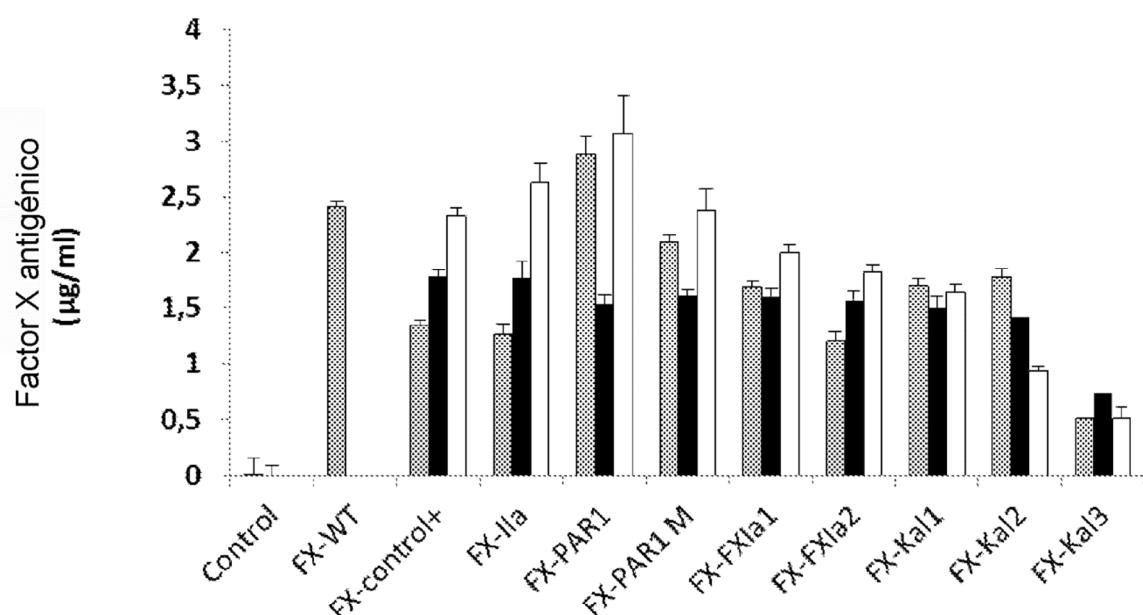


Figura 3

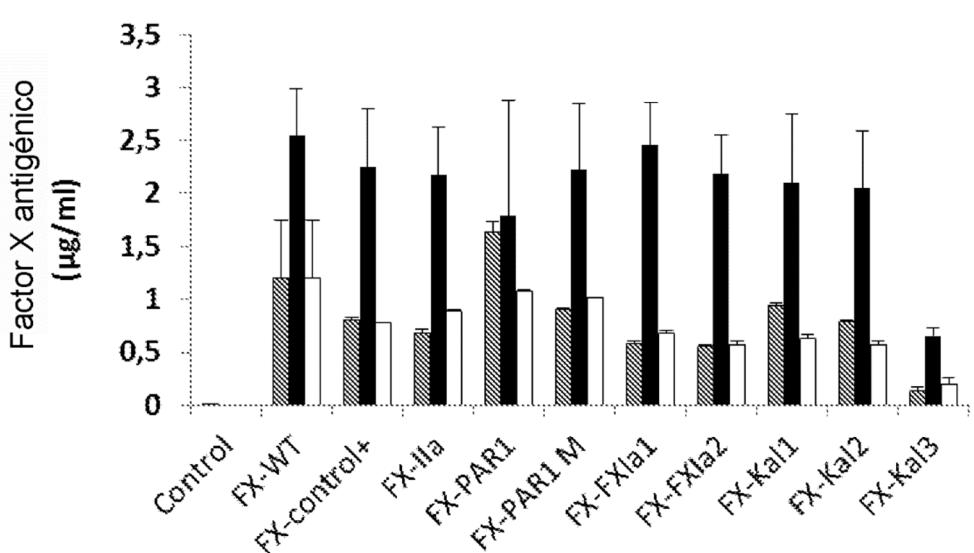


Figura 4

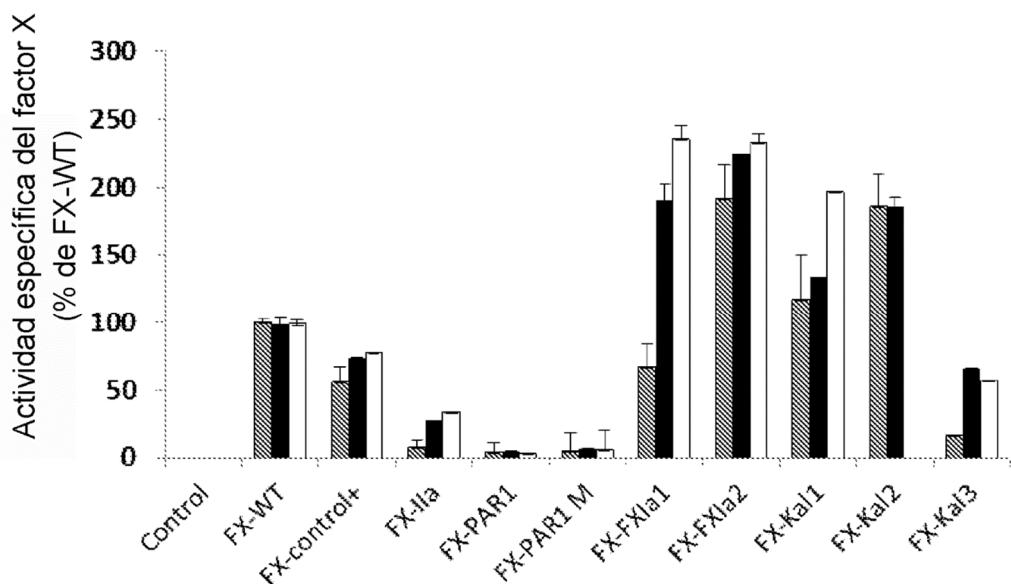


Figura 5

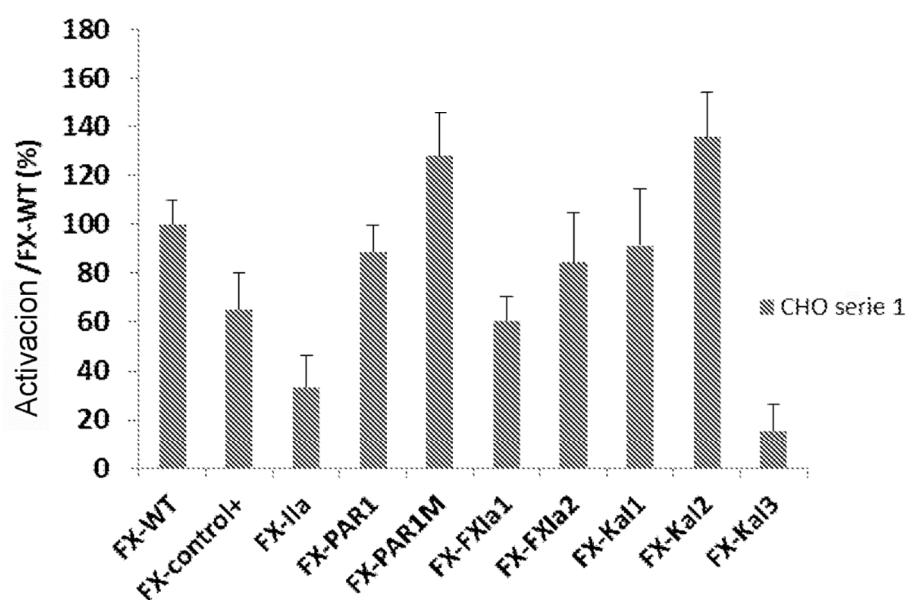


Figura 6

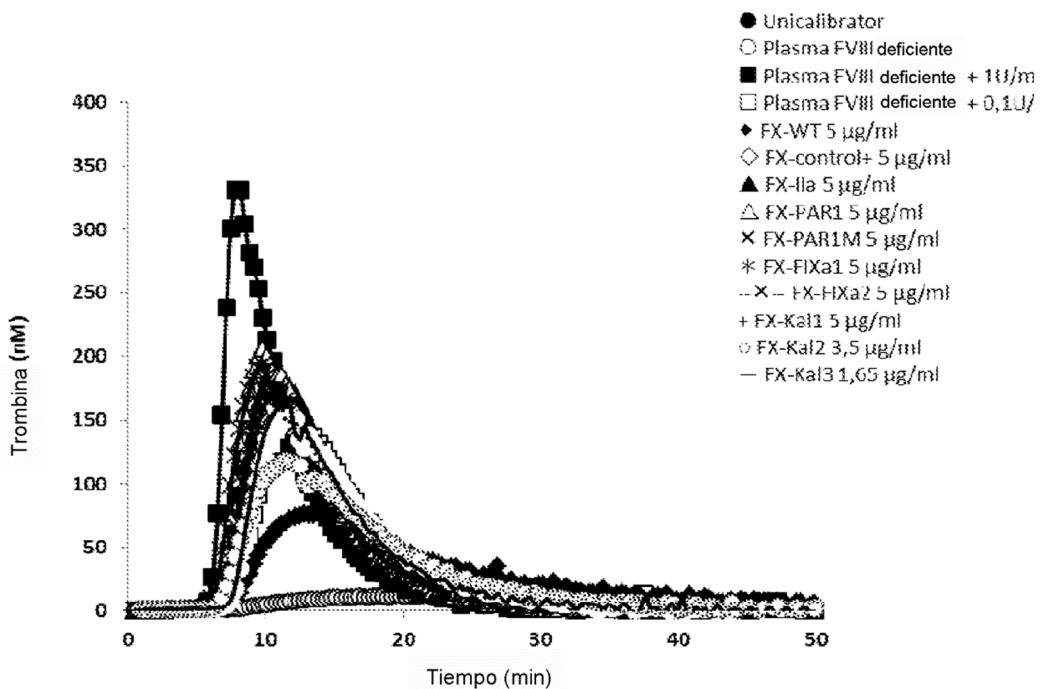


Figura 7

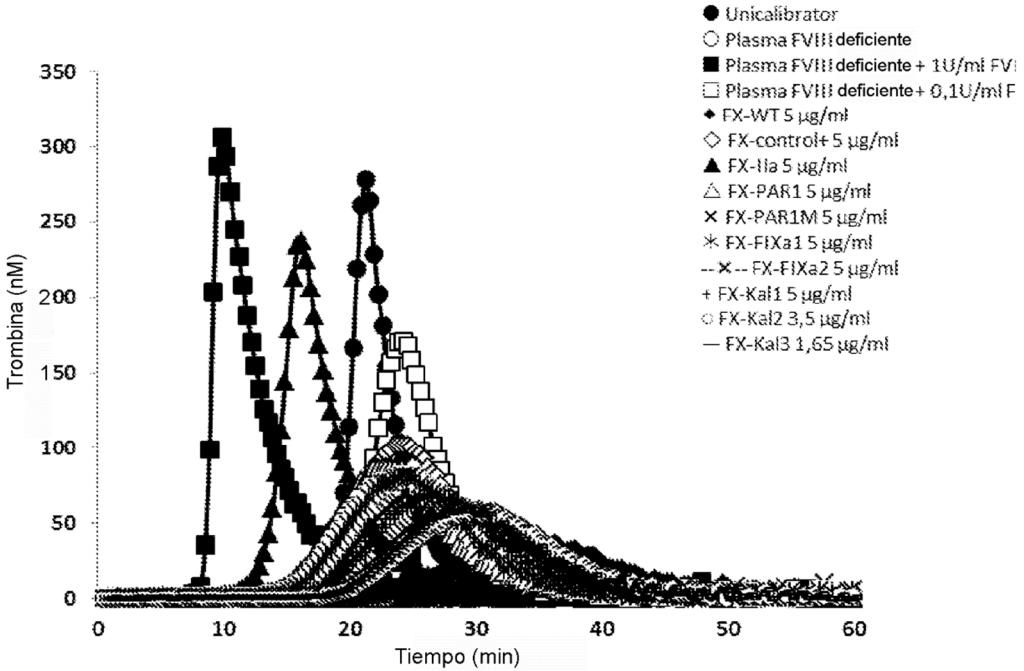


Figura 8

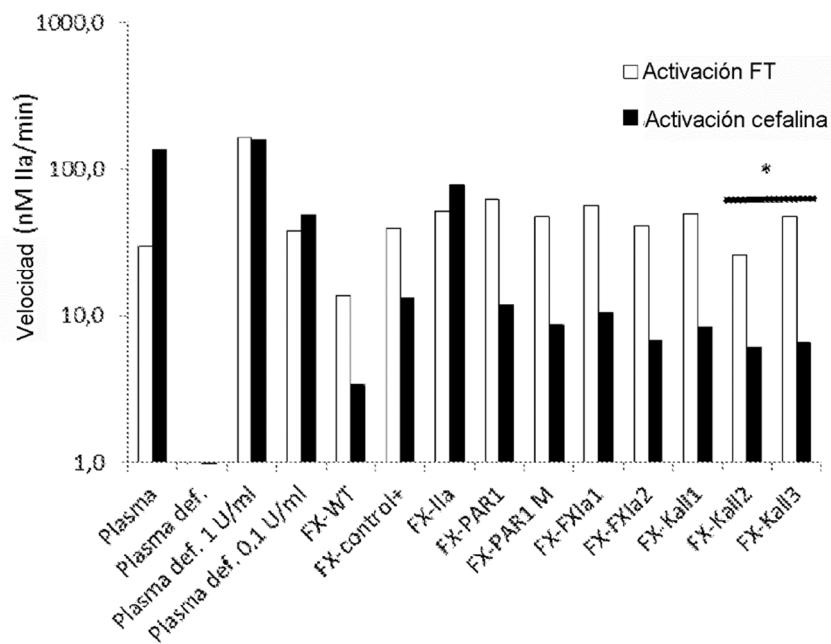


Figura 9

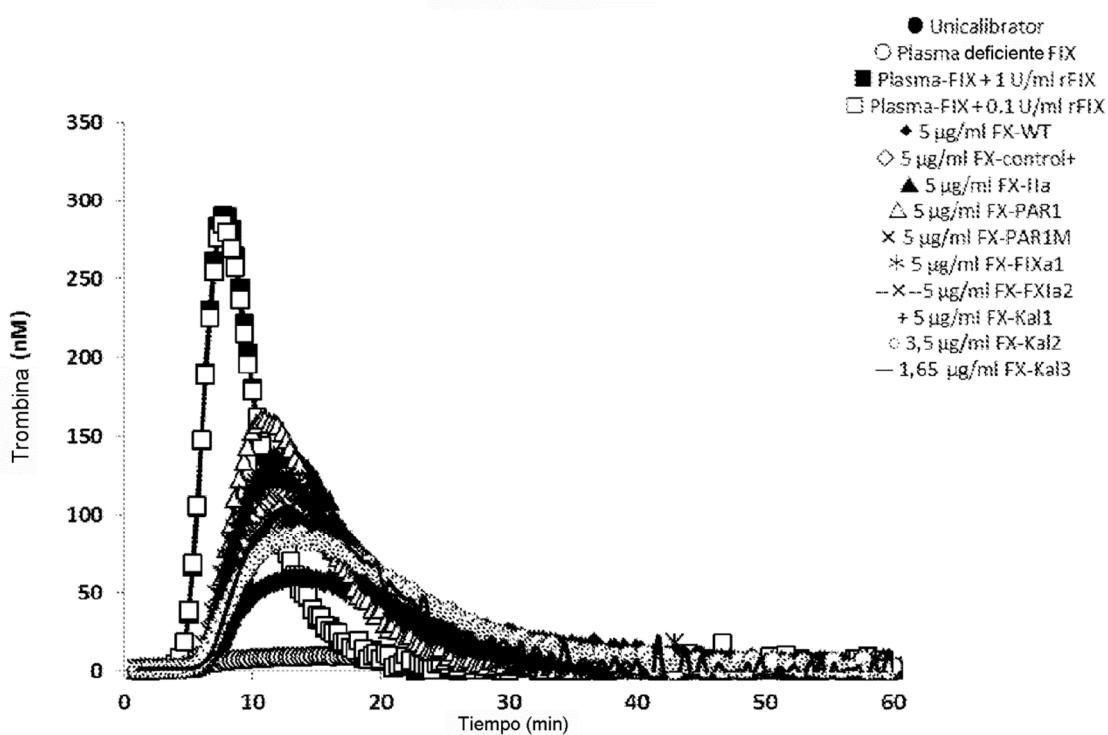


Figura 10

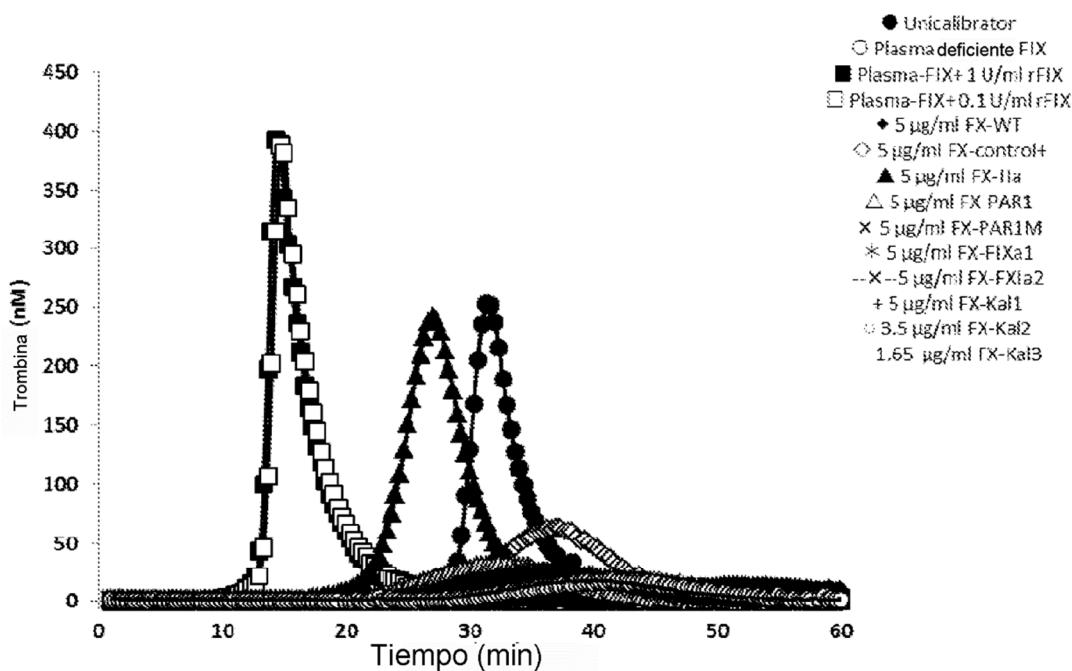


Figura 11

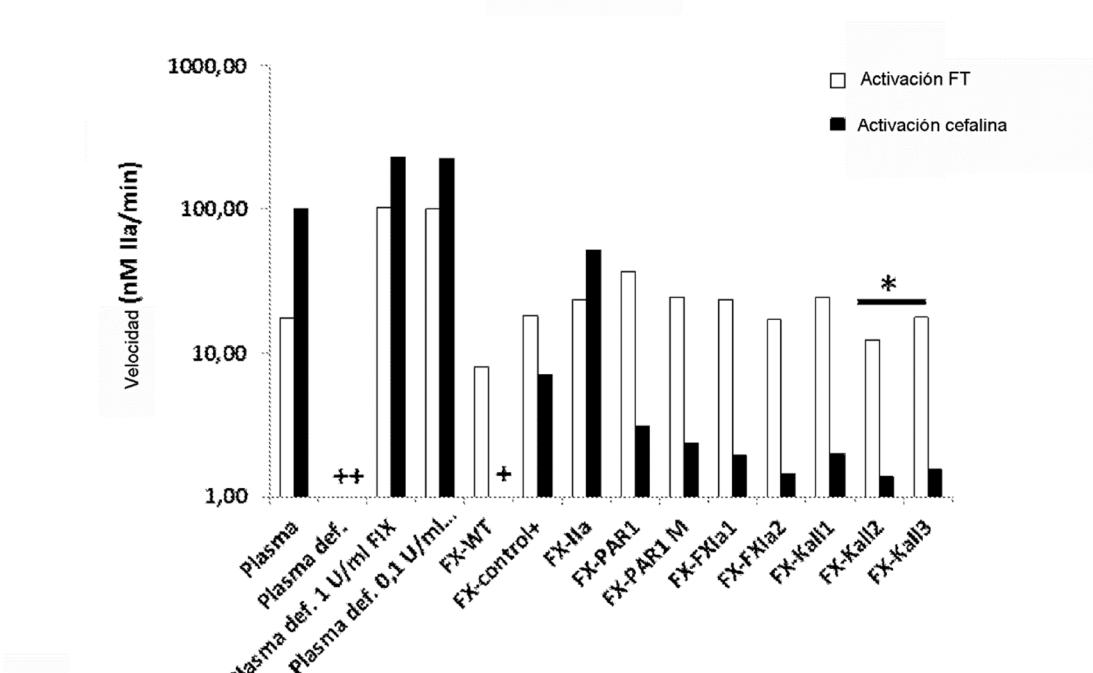


Figura 12

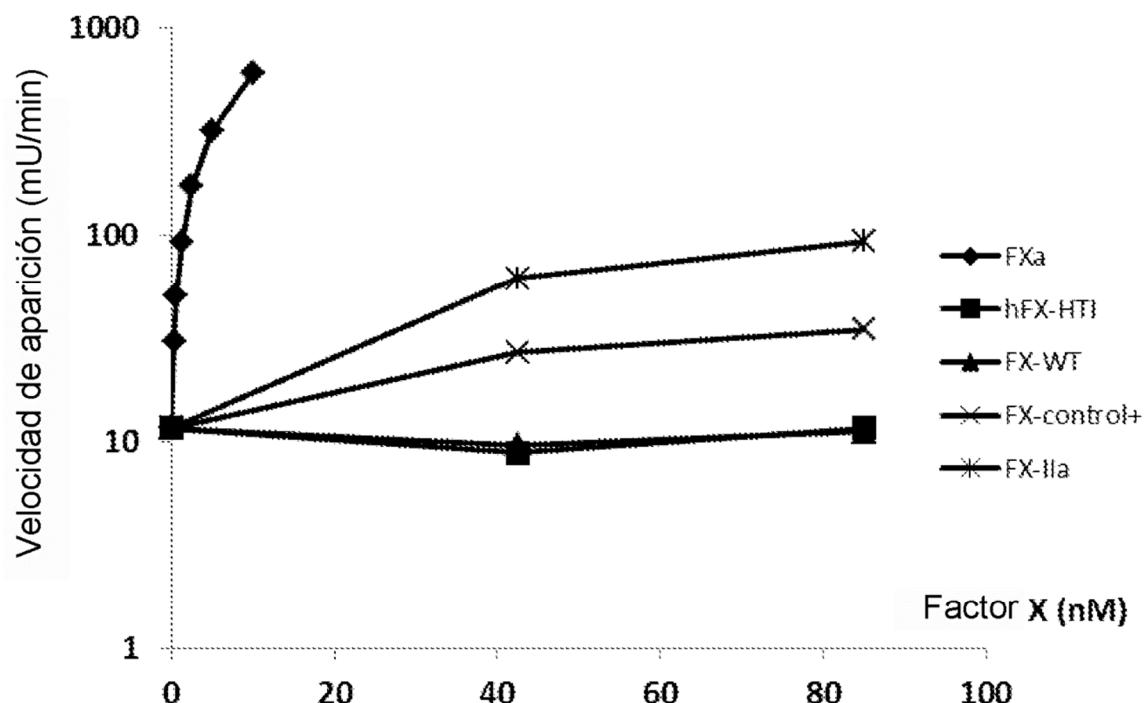


Figura 13

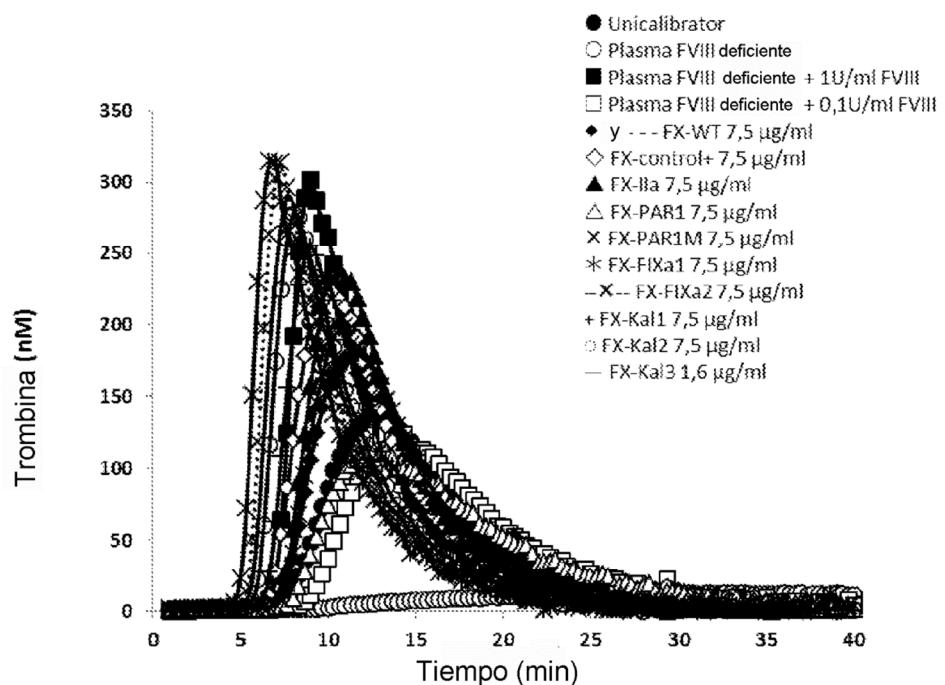


Figura 14

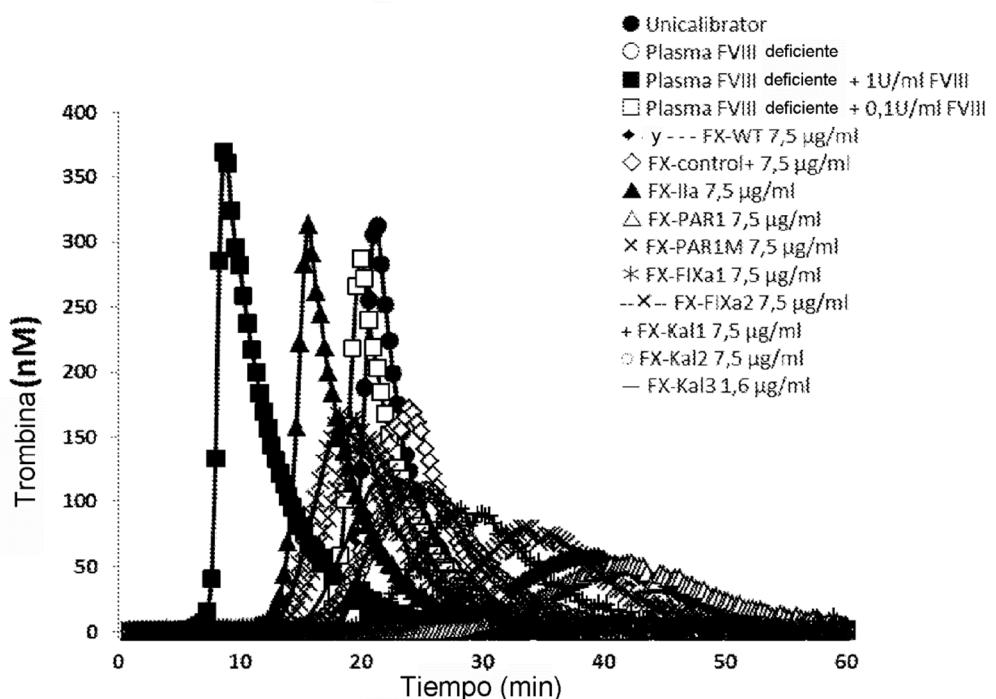


Figura 15

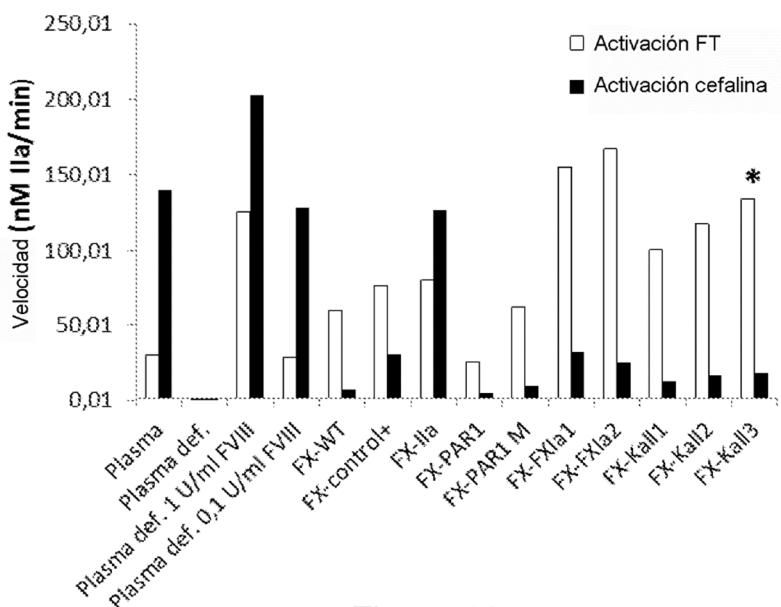


Figura 16

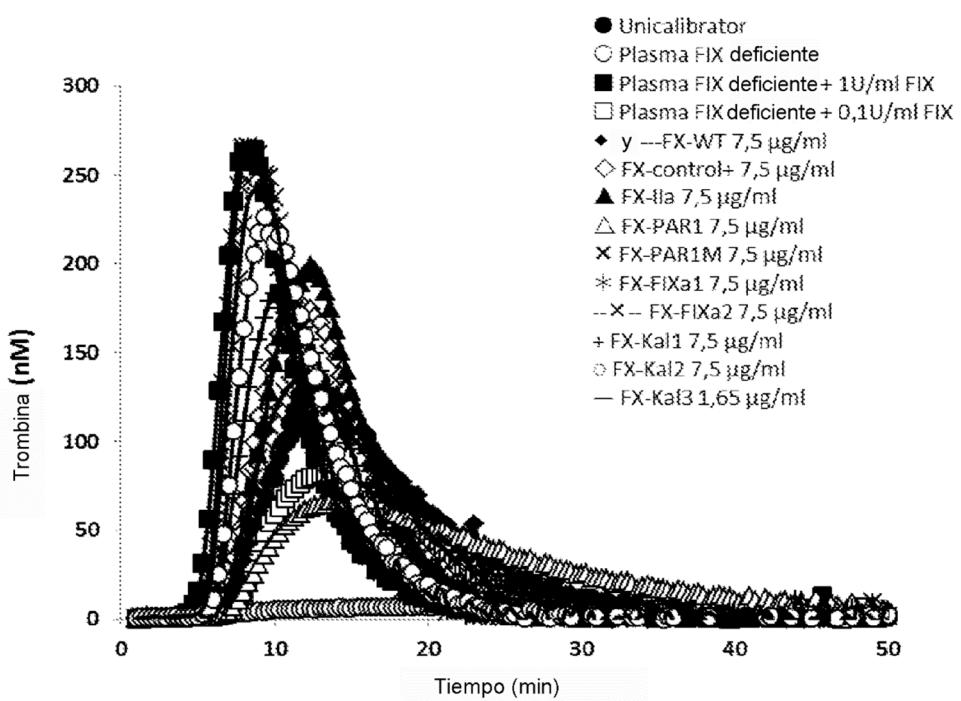


Figura 17

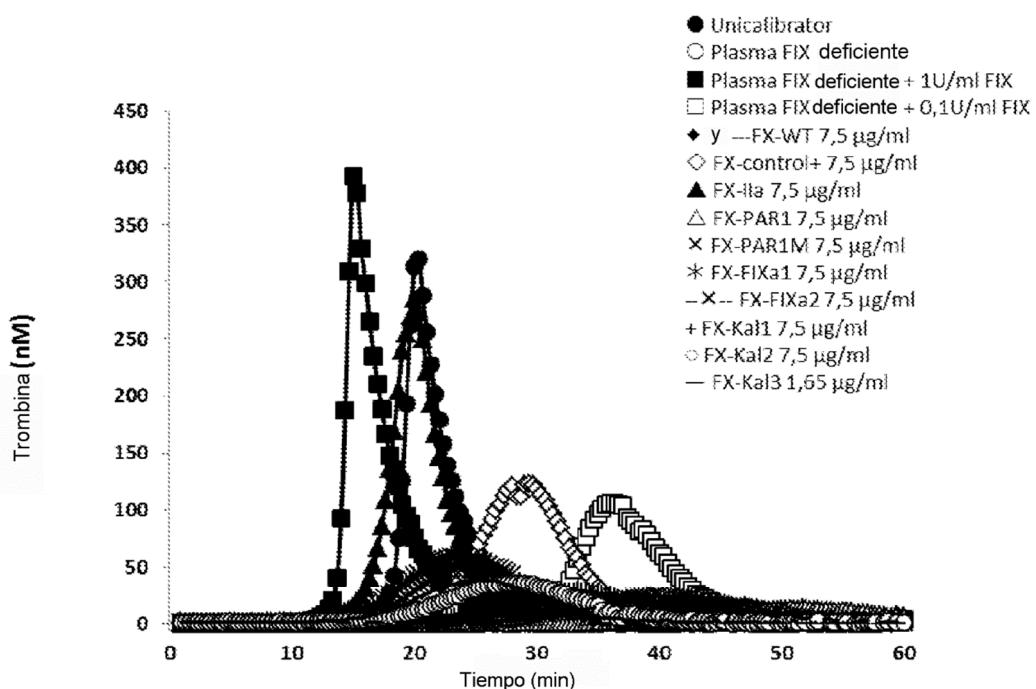


Figura 18

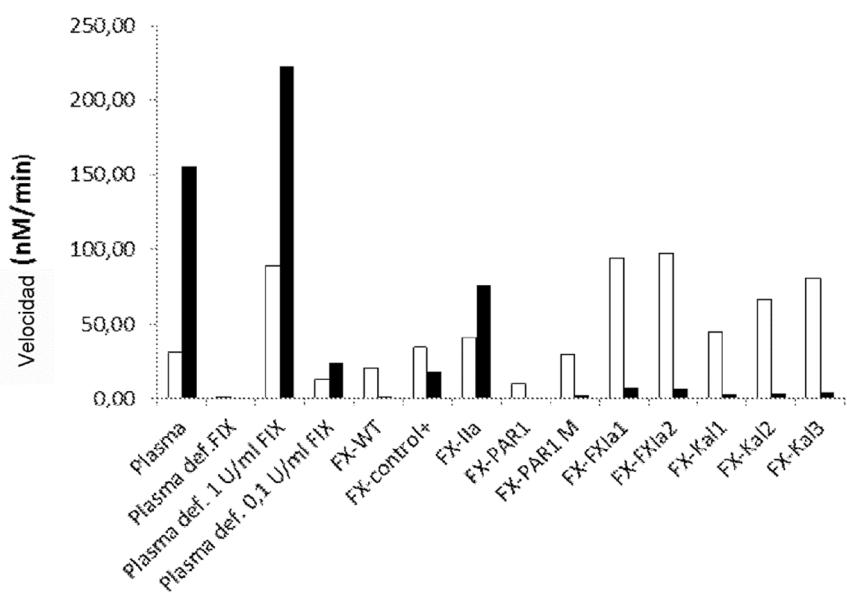


Figura 19

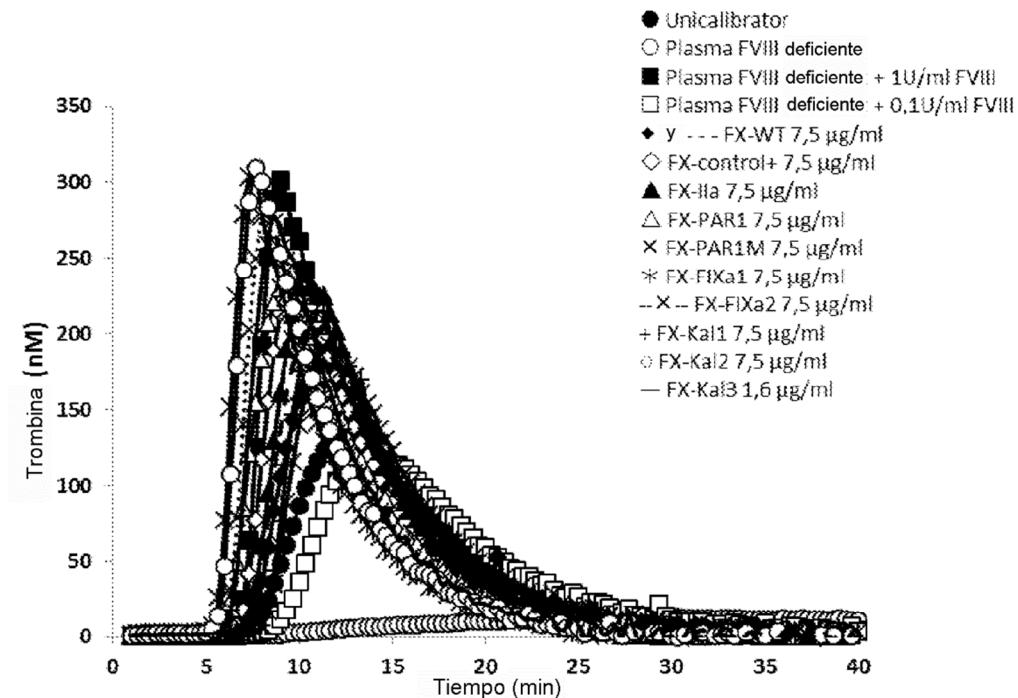


Figura 20

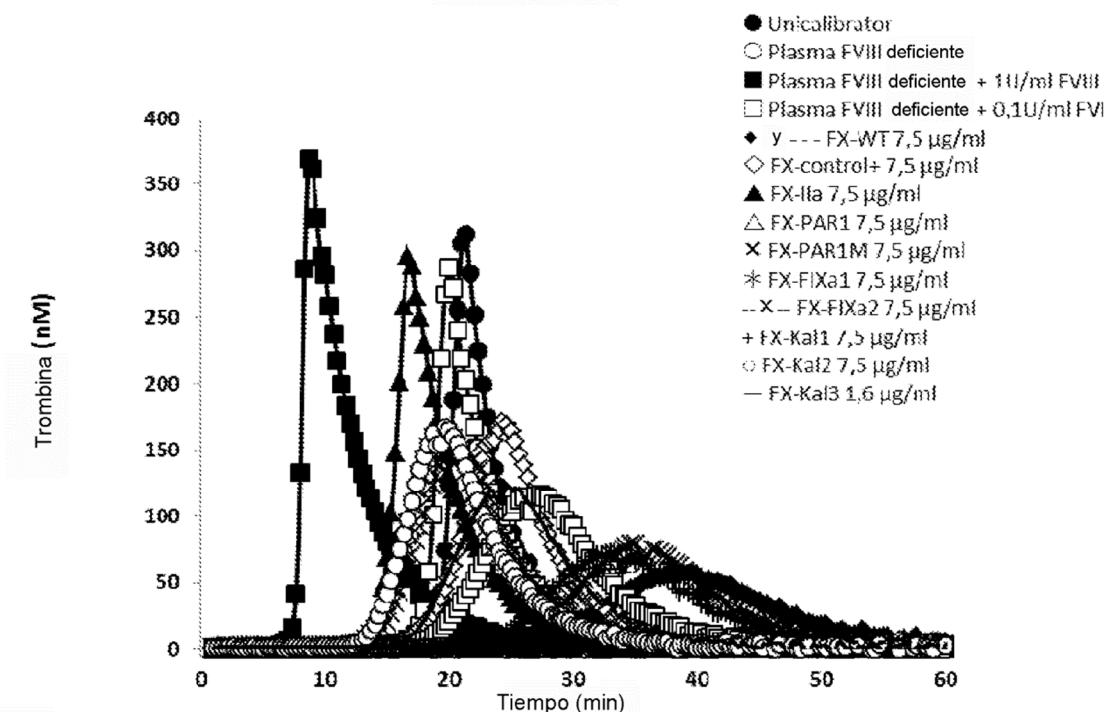


Figura 21

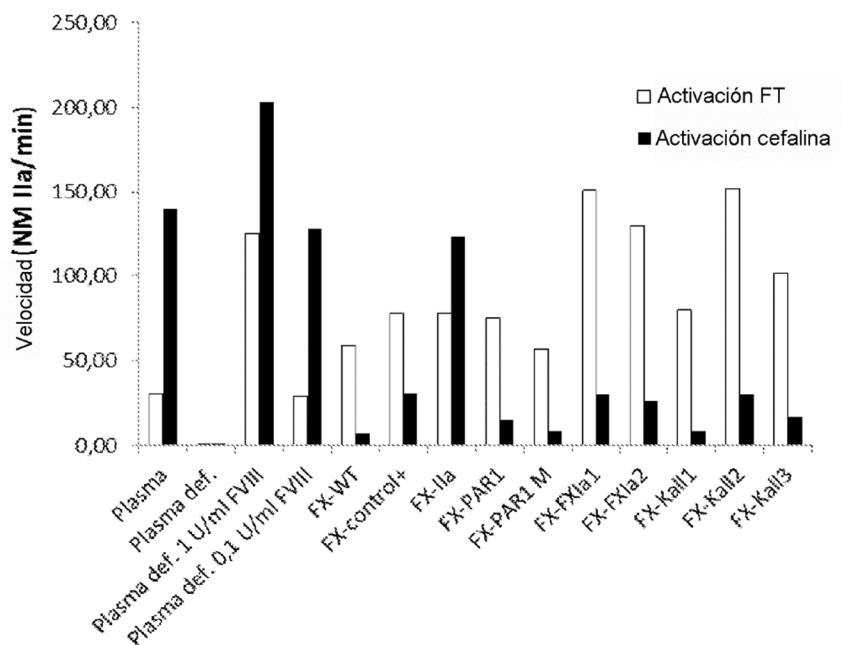


Figura 22

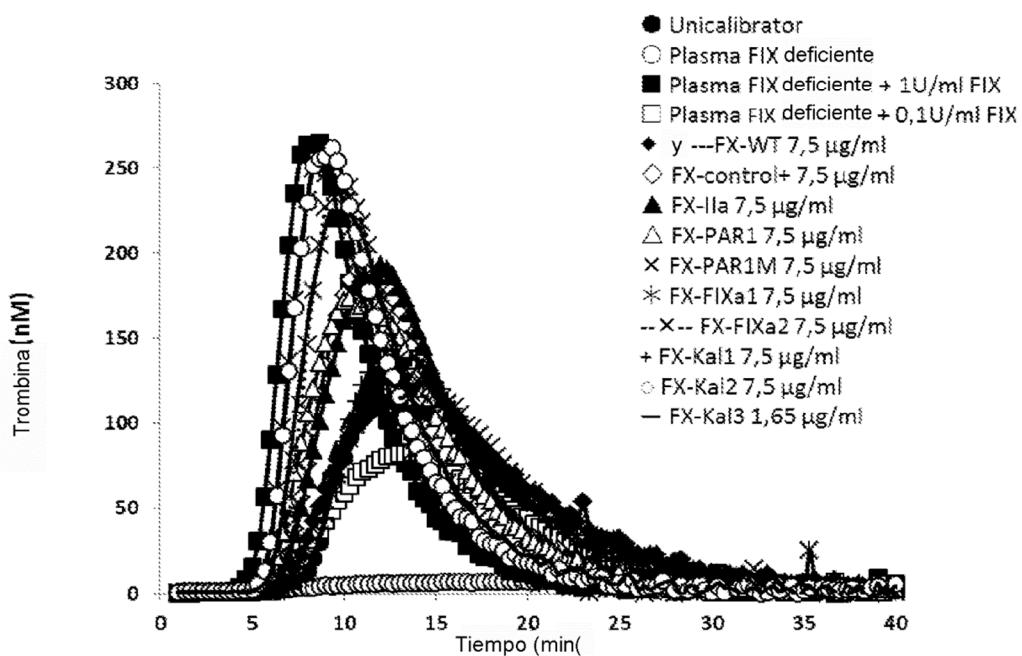


Figura 23

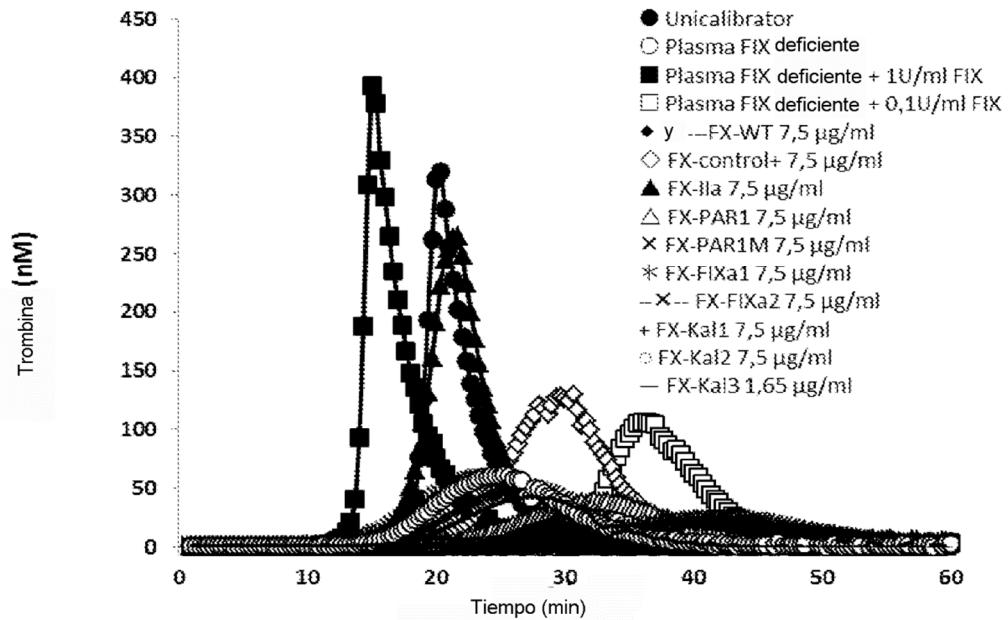


Figura 24

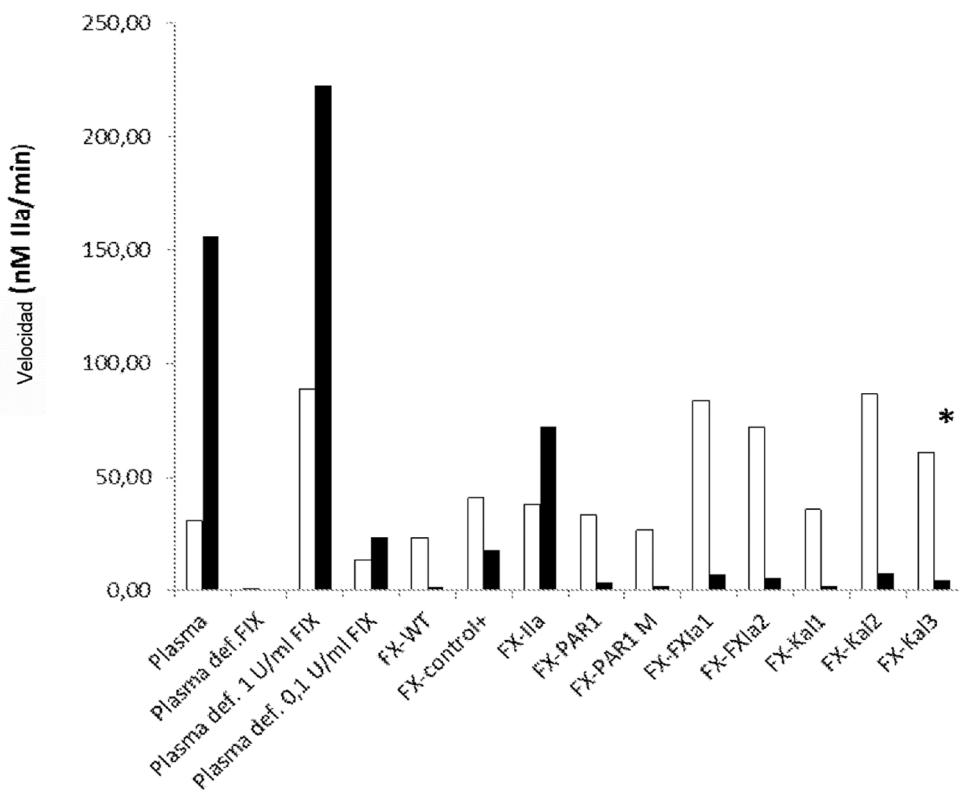


Figura 25