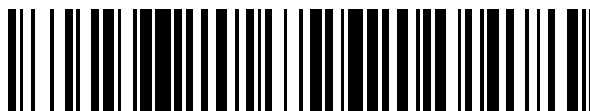


19



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 Courtaboeuf 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:

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.

40 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.

45 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 FNDFTTR en la posición 229-234.

La activación del FX se produce:

50 - 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;

- 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 DFLAEGLTTPR, KATN*ATLSPPR y KATXATLSPPR,

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, FNDFTTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR,

la mutación B consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTTPR, KATN*ATLSPPR, KATXATLSPPR, TSKLTR, FNDFTTR, 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 DFLAEGLTTPR, KATN*ATLSPPR y KATXATLSPPR, 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, FNDFTTR, 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 hemofilias 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 DFLAEGLTTPR, KATN*ATLSPPR y KATXATLSPPR,

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, FNDFTTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR,

10 la mutación B consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGLTTPR, KATN*ATLSPPR, KATXATLSPPR, TSKLTR, FNDFTTR, 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 DFLAEGLTTPR, KATN*ATLSPPR y KATXATLSPPR, 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, FNDFTTR, 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.

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.

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

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

50 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).

55 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.

60 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 DFLAEGGLTPR, 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 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, FNDFTLR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR. Preferentemente, la proteína comprende la secuencia SEC ID N° 7 con al menos una mutación A'.

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 DFLAEGGLTPR, KATN*ATLSPR, KATXATLSPR, TSKLTR, FNDFTLR, 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 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 DFLAEGGLTPR, 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 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, FNDFTLR, 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 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-FXla1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A': inserción del sitio de escisión de FXla 1 en FIX)
13	FX-FXla2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación A': inserción del sitio de escisión de FXla 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 PAR 1 sin sitio de glucosilación)
21	FX-FXla1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción del sitio de escisión 1 de FXla en FIX)
22	FX-FXla2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación B: inserción del sitio de escisión 2 del FXla 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 PARI)
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-FXla1 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C': inserción del sitio de escisión 1 FXla en FIX)
31	FX-FXla2 (mutante de la SEC ID N° 7 que comprende una mutación C': inserción sitio de escisión 2 del FXla 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
- 20 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
- 25 transferencia y la replicación posterior del vector de expresión que contiene la secuencia de ácido nucleico en el sistema hospedante.

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 n° 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.

Leyenda de las figuras

Figura 1: Estructura del factor X nativo humano.

Figura 2: Estrategias de desarrollo de los mutantes.

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

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.

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.

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/ (µg/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 (O). 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 µg/ml excepto el FX-Kal2 y 3 que, por razones técnicas, se utilizó a 3,5 y 1,65 µg/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 (O). 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 µg/ml excepto el FX-Kal2 y 3 que, por razones técnicas, se utilizaron a 3,5 y 1,65 µg/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 µg/ml respectivamente en lugar de los 5 µg/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)

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.

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.

- 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 (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.

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.

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.

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

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.

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)

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.

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)

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 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

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); 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

- 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 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.

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)

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.

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

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.

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)

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.

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

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

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

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.

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

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.

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

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

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

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.

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

- en las abscisas: el tiempo (en minutos)

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

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.

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

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.

Ejemplos

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

1- Generalidades

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.

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 FIXa sobre el FIX), FX-FIXa2 (sitio de escisión 2 del FIXa 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).

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').

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 que se ha insertado una mutación C o C'. Estas proteínas pertenecen a la familia 3.

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

2- Protocolo experimental

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 Genescript 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 (Clontech 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'-GGGACTTTCCTACTTGGCAGT-3' SEC ID N° 36) y SV40-3'UTR (5'-TTCCTGTCATTGTTGGT-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'-CTTCATTTCTCCAGGAAAGAGTTGGC-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

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

Tabla 2

cebadores	SEC ID NO :	secuencias
3'FX1a	41	5'-TCCTTCTGCCAGGAAGTCCTGTGTCTGGTTGAAGTCCAGCAGGTCA-3'
3'FX1b	42	5'-TCAGGCCCTCGGCCAGGAAGTCCTGTGTCTGGTTGAAGTCCAGCAGGTCA-3'
3'FX1c	43	5'-TGGCGTTGGTGGCCTTCTGTGTCTGGTTGAAGTCCAGCAGGTCAA-3'
3'FX1d	44	5'-AGGGTGGCC'TGGGTGGCC'TTCTGTGTCTGGTTGAAGTCCAGCAGGTCA-3'
3'FX1e	45	5'-TGGTCAGCTTGCTGGTGCCTCTTTCAGGCTGTGTCTGGTTGA-3'
3'FX1f	46	5'-TGGTGAAGTCGTTGAAGCCTCTTTCAGGCTGTGTCTGGTTGAAG-3'
3'FX1g	47	5'-TGGTCATGCTGCTCAGGCCTCTTTCAGGCTGTGTCTGGTTGAAGT-3'
3'FX1h	48	5'-TGGTCAGGCTGGGAGGGCCTCTTTCAGGCTGTGTCTGGTTGAAG-3'
3'FX1i	49	5'-TCTGGCCGCAGGACAGGCCTCTTTCAGGCTGTGTCTGGTTGAAG-3'
3FX-2a	50	5'-CTCCTTCTGCCAGGAAGTCCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
3FX-2b	51	5'-GTCAGGCCCTCGGCCAGGAAGTCCCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
3FX-2c	52	5'-AGGGTGGCGTTGGTGGCC'TTCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
3FX-2d	53	5'-AGGGTGGCC'TGGGTGGCC'TTCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
3FX-2e	54	5'-TCAGCTTGCTGGTGCCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
3FX-2f	55	5'-GGTGAAGTCGTTGAACCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
3FX-2g	56	5'-ATGCTGCTCAGCCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
3FX-2h	57	5'-GTCAGGCTGGGAGGCCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
3FX-2i	58	5'-TCTGGCCGCAGGACAGCCTAGTCAGATTGTTATCGCCTCTTTCAGGC-3'
5'FX1a	59	5'-GCAGAAGGAGGAGGAGTGAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCA-3'
5'FX1b	60	5'-AGGGCCTGACCCCTAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'FX1cbis	61	5'-AGGCCACCAACGCCACCC'TGTCCCTAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'FX1d	62	5'-CAGGCCACCCTGAGCCCTAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAG-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'-TGTCTGCGGCCAGAGGATCGTGGGAGGACAGGAGTGCAAGGA-3'
5'fusiónFX	68	5'-TCTTCCATTTAGCTAGCAAGCTTGCCGCCAC-3'
3fusiónFX	69	5'-AGCTCTAGACAATTGATTTAAATGGATCCTCACTTGCCGTC-3'
5'FXWT	70	5'-ACCAGCTGCTAGCAAGCTTGCCG-3'
3'FX-Swal	71	5'-GAAACTATTTAAATGGATCCTCACTTGCCGTCATCAGC-3'
3FXF3	72	5'-CCAGGTAATGCTATCAGCCACTGACCTTTTGCGCCTCTC-3'
5FXF3	73	5'-TCAGTGGCTGATAGCATTACCTGGAAACCTTATGACGC-3'
3FXF3bis	74	5'-GCTAGTTGCCTGAGCCACTGACCTTTTG-3'
5FXF3bis	75	5'-GCTCAGGCAACTAGCGATAGCATTACCTGGAAACCTTATGACGC-3'
5'ef1a	38	5'-GTGGAGACTGAAGTTAGGCCAG-3'
3FX	39	5'-CTTCATTTCTCCAGGAAAGAGTTGGC-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 NheI y SmaI y se purifican por Nucleospin Extract.

Tabla 3

variante	PCR1		PCR2	
	cebadores	Tamaño del amplicón	cebadores	Tamaño del amplicón
FX4hsF1a	5'fusiónFX + 3'FX1a	718	5'FX1A + 3fusiónFX	842
FX4hsF1b	5'fusiónFX3'F + X1b	722	5'FX1b + 3fusiónFX	838
FX4hsF1c	5'fusiónFX + 3'FX1c	718	5'FX1cbis + 3fusiónFX	859
FX4hsF1e	5'fusiónFX + 3'FX1e	714	5'FX1e + 3fusiónFX	839
FX4hsF1f	5'fusiónFX + 3'FX1f	716	5'FX1f + 3fusiónFX	814
FX4hsF1h	5'fusiónFX + 3'FX1h	716	5'FX1h + 3fusiónFX	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:

- 5'ef1a

- 2BGHPA.

2.4-Preparación de variantes de la familia 2

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 NheI y SmaI y purificado por Nucleospin Extract.

Tabla 4:

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

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:

- 5'ef1a

- 2BGHPA

2.5.- Preparación de las variantes de la familia 3

La familia 3 contiene deleciones en el péptido de activación que conviene preparar antes de poder insertar los sitios de escisión enzimática. En este aspecto, se preparan dos vectores intermediarios 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 intermediarios 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:

Vector intermedio	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
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 NheI 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 intermediarios 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 NheI 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 + 3'FX-2h	714	5FX-1h + 3'FX-Swal	726	5'FXWT + 3'FX-Swal	1551
Fx-i	5'FXWT + 3'FX-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.

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 se muestrean en placas de Petri y se criban por PCR para buscar un amplicón de 296 pb con los cebadores 5'ef1a y 3'FX, signo de la presencia de la inserción que codifica la variante FX en el vector OptiCHO.

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

- 5'ef1a

- 2BGHPA.

Ejemplo 2: Producción de los factores X recombinantes

1 - Protocolo experimental

1.1 - Reactivos

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

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

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

Vitamina K1 (Sigma).

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.

Las células CHO-S se cultivan en medio ProCHO4 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 CO₂) a 37 °C. La víspera del día de la transfección, las células se siembran a una densidad de 7.10⁵ células/ml.

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 1.10⁶ células/ml en un volumen de 30 ml.

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

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).

2 - Resultados

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).

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 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

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 se produjo de manera similar para todas las construcciones con valores de expresión de 1,7 9 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.

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.

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

1 - Protocolo experimental

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).

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.

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

2 - Resultados

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.

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).

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.

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

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).

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 CaCl₂, 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.

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.

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.

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

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 (n° de cat. HCX- 0050), el FXa humano (n° 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 + CaCl₂) 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 Thromboscope™ 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 H₂O destilada) y 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl₂). 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

1 - Protocolo experimental

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

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 + CaCl₂). Los plasmas utilizados son o bien normales o bien deficientes en factor IX.

2 - Resultados

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).

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

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-FXIa1 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

1 - Protocolo experimental

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 sobre 80 [l 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 H₂O destilada) y de 20 [l de fluca-kit (sustrato + CaCl₂). Los plasmas utilizados son o bien normales o bien deficientes en factor IX.

2 - Resultados

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).

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/ml)	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- 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	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

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 CaCl₂, 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 + CaCl₂) 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

- 5 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 FVIII + 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

10

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

1 - Protocolo experimental

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

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 H₂O destilada) y de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl₂). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor VIII.

30

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.

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

40

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 µg/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

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

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).

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

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 + CaCl₂). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor IX.

2 - Resultados

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 esperada (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- FXIa 1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX- FXIa 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	11,67	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

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).

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

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 H₂O destilada) y de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl₂). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor IX.

2 - Resultados

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.

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-FXIa1 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
Lagtime	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 + CaCl₂) 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 Thromboscope™ que transforma el valor de la fluorescencia en nM de trombina por cálculo comparativo.

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).

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-	Def FVIII + FX-	Def FVIII + FX-	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 H₂O destilada) y de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl₂). 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 3,8x más rápidas que el FX-WT (figura 23; tabla 16).

Nombre del grupo	Unicalibrator	Deficiente FVIII	Del FVIII + Recombinante 1 U/ml	Def FVIII + Recombinante 0,1 U/ml	Def FVIII + FX-WT 7,5 µg/ml	Del 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 FVIII + 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 + CaCl₂). 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

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

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

1 - Protocolo experimental

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 H₂O destilada) y de 20 µl de fluca-kit (sustrato + CaCl₂). Los plasmas utilizados son un plasma normal y un plasma deficiente en factor IX.

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.

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-FXIa1 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-FXIa1 7,5 µg/ml	Def FIX + FX-FXIa2 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

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.

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).

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> LFB SA

<120> Mutantes del factor X

5 <130> BCT140034 QT

<160> 158

<170> PatentIn version 3.5

<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	

15

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 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

<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

<210> 4

<211> 488

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val 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

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
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
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
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

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

<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 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

5

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

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-control+

<400> 8

5

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	
Asp	Phe	Leu	Ala	Glu	Gly	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 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

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5

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
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
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
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
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
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
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

<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

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 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

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

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

<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 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> 15

<211> 500

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<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

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

<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

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

<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

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

```

10

```

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					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		
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> 19
<211> 510
<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	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 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> 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
Leu Ser Pro Arg Ile Val Gly Gly Gln Glu Cys Lys Asp Gly Glu Cys		
	245	250
Pro Trp Gln Ala Leu Leu Ile Asn Glu Glu Asn Glu Gly Phe Cys Gly		
	260	265
Gly Thr Ile Leu Ser Glu Phe Tyr Ile Leu Thr Ala Ala His Cys Leu		
	275	280
Tyr Gln Ala Lys Arg Phe Lys Val Arg Val Gly Asp Arg Asn Thr Glu		
	290	295
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
Arg Leu Lys Thr Pro Ile Thr Phe Arg Met Asn Val Ala Pro Ala Cys		
	340	345
Leu Pro Glu Arg Asp Trp Ala Glu Ser Thr Leu Met Thr Gln Lys Thr		
	355	360
Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys Gly Arg Gln Ser		
	370	375
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
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

<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

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 145	Ser	Val	Val	Cys	Ser 150	Cys	Ala	Arg	Gly	Tyr 155	Thr	Leu	Ala	Asp	Asn 160
Gly	Lys	Ala	Cys	Ile 165	Pro	Thr	Gly	Pro	Tyr 170	Pro	Cys	Gly	Lys	Gln 175	Thr
Leu	Glu	Arg	Arg 180	Lys	Arg	Ser	Val	Ala 185	Gln	Ala	Thr	Ser	Ser 190	Ser	Gly
Glu	Ala	Pro 195	Asp	Ser	Ile	Thr	Trp 200	Lys	Pro	Tyr	Asp	Ala 205	Ala	Asp	Leu
Asp	Pro 210	Thr	Glu	Asn	Pro	Phe 215	Asp	Leu	Leu	Asp	Phe 220	Asn	Gln	Thr	Gln
Pro 225	Glu	Arg	Gly	Asp	Asn 230	Asn	Leu	Thr	Arg	Thr 235	Ser	Lys	Leu	Thr	Arg 240
Ile	Val	Gly	Gly	Gln 245	Glu	Cys	Lys	Asp	Gly 250	Glu	Cys	Pro	Trp	Gln 255	Ala
Leu	Leu	Ile	Asn 260	Glu	Glu	Asn	Glu	Gly 265	Phe	Cys	Gly	Gly	Thr 270	Ile	Leu
Ser	Glu	Phe 275	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala 280	Ala	His	Cys	Leu	Tyr 285	Gln	Ala	Lys
Arg	Phe 290	Lys	Val	Arg	Val	Gly 295	Asp	Arg	Asn	Thr	Glu 300	Gln	Glu	Glu	Gly
Gly 305	Glu	Ala	Val	His	Glu 310	Val	Glu	Val	Val	Ile 315	Lys	His	Asn	Arg	Phe 320
Thr	Lys	Glu	Thr	Tyr 325	Asp	Phe	Asp	Ile	Ala 330	Val	Leu	Arg	Leu	Lys 335	Thr
Pro	Ile	Thr	Phe 340	Arg	Met	Asn	Val	Ala 345	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro 350	Glu	Arg
Asp	Trp	Ala 355	Glu	Ser	Thr	Leu	Met 360	Thr	Gln	Lys	Thr	Gly 365	Ile	Val	Ser
Gly	Phe 370	Gly	Arg	Thr	His	Glu 375	Lys	Gly	Arg	Gln	Ser 380	Thr	Arg	Leu	Lys

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

<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

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				
			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

<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

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

<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

<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

5

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

<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 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

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 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

<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

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 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

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

10 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 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 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> 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 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

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5

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

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

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> FX-FXla2 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

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

<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

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 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

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

10 Met Gly Arg Pro Leu His Leu Val Leu Leu Ser Ala Ser Leu Ala Gly
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
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> secuencia optimizada que codifica FX-WT
 <400> 35

atgggaagac ccctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggetgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcataccccc cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggetcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggatcgctgg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggatcc 780
tgcggaggca 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 cgtcgccctt 1020
gcttgctgcg cagagcgaga ttggggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg 1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcac cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cagcgaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg 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 gggactttcc tactggcag t 21

<210> 37

<211> 22

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador SV40-3' UTR

<400> 37
 ttactgcat tctagttgtg gt 22

 <210> 38
 5 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 5'ef1a
 10 <400> 38
 gtggagactg aagttaggcc ag 22

 <210> 39
 <211> 27
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3FX
 <400> 39
 20 cttcatttcc 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 aggaagtct gtgtctggtt gaagtcagc aggtca 46

 40 <210> 42
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> cebador 3'FX1b
 <400> 42
 tcaggccctc ggccaggaag tctgtgtct ggtgaagtc cagcaggtca 50

 <210> 43
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3'FX1c
 55 <400> 43
 tggcgttgtt ggccttctgt gtctggtga agtcagcag gtcaa 45

 <210> 44
 <211> 48
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> cebador 3'FX1d
 <400> 44
 aggggtggcct ggggtggcctt ctgtgtctgg ttgaagtcca gcaggcca 48
 5
 <210> 45
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> cebador 3'FX1e
 <400> 45
 tggtcagctt gctggtgcct ctttcaggct gtgtctggtt ga 42
 15 <210> 46
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> cebador 3'FX1f
 <400> 46
 tgggaagtc gttgaagcct ctttcaggct gtgtctggtt gaag 44
 25 <210> 47
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3'FX1g
 30 <400> 47
 tggcatgct gctcaggcct ctttcaggct gtgtctggtt gaagt 45
 <210> 48
 <211> 44
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3'FX1h
 <400> 48
 40 tggtcaggct gggaggcct ctttcaggct gtgtctggtt gaag 44
 <210> 49
 <211> 44
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3'FX1i
 <400> 49
 tctggccgca ggacaggcct ctttcaggct gtgtctggtt gaag 44
 50 <210> 50
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> cebador 3'FX-2a
 <400> 50
 ctcttctgc caggaagtc ctagtcagat tgtatcgcc tcttcaggc 50
 60 <210> 51
 <211> 54

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3FX-2b
 5 <400> 51
 gtcaggccct cggccaggaa gtcctagtc agattgttat cgcctcttc aggc 54

 <210> 52
 <211> 51
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3FX-2c
 <400> 52
 15 aggggtggcgt tgggtggcctt cctagtcaga ttgtatcgc ctcttcagg c 51

 <210> 53
 <211> 51
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3FX-2d
 <400> 53
 aggggtggcct ggggtggcctt cctagtcaga ttgtatcgc ctcttcagg c 51
 25
 <210> 54
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> cebador 3FX-2e
 <400> 54
 tcagcttgct ggtcctagtc agattgttat cgcctcttc aggc 44

 35 <210> 55
 <211> 46
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> cebador 3FX-2f
 <400> 55
 ggtgaagtcg ttgaacctag tcagattgtt atgcctctt tcaggc 46

 <210> 56
 45 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3FX-2g
 50 <400> 56
 atgctgtca gcctagtcag attgttatcg cctcttcag gc 42

 <210> 57
 <211> 45
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 3FX-2h
 <400> 57
 60 gtcaggctgg gaggcctagt cagattgta tcgcctctt caggc 45

<210> 58
 <211> 47
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> cebador 3FX-2i
 <400> 58
 tctggccgca ggacagccta gtcagattgt tatcgctctt ttcaggc 47

10 <210> 59
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> cebador 5'FX1a
 <400> 59
 gcagaaggag gaggagtga gatcgtggga ggacaggagt gca 43

20 <210> 60
 <211> 43
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 5'FX1b
 25 <400> 60
 agggcctgac ccctaggatc gtgggaggac aggagtga gga 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

40 <210> 62
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> cebador 5'FX1d
 <400> 62
 caggccaccc tgagccctag gatcgtggga ggacaggagt gcaag 45

45 <210> 63
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> cebador 5'FX1e
 <400> 63
 accagcaagc tgaccaggat cgtgggagga caggagtga agga 44

55 <210> 64
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 60 <223> cebador 5'FX1f
 <400> 64

caacgacttc accaggatcg tgggaggaca ggagtgaag ga 42

<210> 65
<211> 43
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> cebador 5'FX1g
<400> 65
10 tgagcagcat gaccaggatc gtggaggac aggagtga gga 43

<210> 66
<211> 44
15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> cebador 5'FX1h
<400> 66
20 cctcccagcc tgaccaggat cgtggaggac caggagtga agga 44

<210> 67
<211> 43
25 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> cebador 5'FX1i
<400> 67
tgtcctgcgg ccaggagatc gtggaggac aggagtga gga 43

<210> 68
<211> 32
30 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
35 <223> cebador 5'fusion FX
<400> 68
tcttcattt cagctagca gcttgccgc 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
60 <212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> cebador 3'FX-Swal
 <400> 71
 gaaactattt aaatggatcc tcacttgccg tcaatcagc 39

5 <210> 72
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

10 <223> cebador 3 FXF3
 <400> 72
 ccaggtaatg ctatcagcca ctgacctttt gcgcctctc 39

15 <210> 73
 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

20 <223> cebador 5 FXF3
 <400> 73
 tcagtggtg atagcattac ctggaaacct tatgacgc 38

25 <210> 74
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

30 <223> cebador 3 FXF3 bis
 <400> 74
 gctagtgcc tgagccactg accttttg 28

35 <210> 75
 <211> 44
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

40 <223> cebador 5 FXF3 bis
 <400> 75
 gctcaggcaa ctagcgatag cattacctgg aaaccttatg acgc 44

45 <210> 76
 <211> 1500
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> secuencia nucleica que codifica SEC ID N° 8
 <400> 76

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgaggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac aggacttcct ggcagaagga ggaggagtga ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg totgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 1020
gcttgctgc cagagcgaga ttggggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcct gaaaatgctg 1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc 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

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggccctat ccttgaggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac aggacttcct ggccgagggc ctgacccta ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggttc 780
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg totgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tactaaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 1020
gcttgctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt cactcgcct gaaaatgctg 1140
gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cagcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaagg caaaaagtca tgcccccgag 1440
gtcattacca gttccctct 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 N° 10
<400> 78

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggccctat ccttgaggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac agaaggccac caacgccacc ctgtcccta ggatcgaggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 1020
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg 1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtatgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag 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

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac agaaggccac ccaggccacc ctgagcccta ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcggaggca 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 cgtcgccct 1020
gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg 1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cagcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgccccgag 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 N° 12
<400> 80

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggetgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaa 300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggetcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac agcctgaaag aggcaccagc aagctgacca ggatcgtagg aggcaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcggaggca 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 cgtcgccct 1020
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg 1140
gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cagcgaaggg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag 1440
gtcattacca gttcccctct 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 N° 13
<400> 81

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcgga 120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaatgat gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttggtgga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac agcctgaaag aggcttcaac gacttcacca ggatcgtagg aggcagggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggttc 780
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tactaaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 1020
gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcct gaaaatgctg 1140
gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cagcgaagg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgcccccgag 1440
gtcattacca gttccctct 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

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaa 300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac agcctgaaag aggcctgagc agcatgacca ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tactaaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 1020
gcttgctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg 1140
gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgag cagcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgccccgag 1440
gtcattacca gttcccctct 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 N° 15
<400> 83

ES 2 636 162 T3

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggetgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgctggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggtcag tggetcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac agcctgaaag aggccctccc agcctgacca ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccccct 1020
gcttgccctgc cagagcgaga ttggggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg 1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cagcaaggg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgcccccgag 1440
gtcattacca gttccccctt 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 N° 16
<400> 84

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg 60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaatgat gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcataccac cgccccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggctcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 660
aaccagacac agcctgaaag aggcctgtcc tgcggccaga ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgtgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 1020
gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg 1140
gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cagcgaagg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtatgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag 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 N° 17
<400> 85

```

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg      60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga      120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag      300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat      360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc      540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg      600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc ctttgacct gctggacttc      660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta gggacttcct ggcagaagga      720
ggaggagtga ggatcgtggg aggacaggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc      780
ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac      840
attctgaccg cagcccactg tctgtatcag gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac      900
agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag      960
cataatcgct tactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca     1020
cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccct gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa     1080
agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag     1140
ggcaggcagt cactcgcct gaaaatgctg gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt     1200
aagctgagta gcagcttcat cattaccag aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag     1260
caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc gggcctcacg tgactaggtt caaagatact     1320
tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacgga     1380
atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gaccgggggg     1440
ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag gtcattacca gttcccctct gaaagaagac     1500
caggtggacc caaggctgat 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

```

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg      60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga      120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag      300
tgcaaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat      360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      480
ggcaaggcat gcacccccac cggccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc      540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg      600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc      660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta gggacttcct ggccgagggc      720
ctgaccccta ggatcgtggg aggcagggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc      780
ctgctgatta acgaggaaaa tgagggatc tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac      840
attctgaccg cagccactg tctgtatcag gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac      900
agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag      960
cataatcgct tactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca     1020
cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct gcttgctgc cagagcgaga ttgggccgaa     1080
agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag     1140
ggcaggcagt ccactgcct gaaaatgctg gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt     1200
aagctgagta gcagcttcat cattaccag aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag     1260
caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc gggcctcacg tgactagggtt caaagatact     1320
tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg     1380
atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gaccgggggg     1440
ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag gtcattacca gttcccctct gaaagaagac     1500
caggtggacc caaggctgat 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

```

atgggaagac ccctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg      60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga      120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag      300
tgcaaaagat gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat      360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc      540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg      600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc      660
aaccagacac agcctgaaag agggcagatac aatctgacta ggaaggccac caacgccacc      720
ctgtccccta ggatcgtggg aggacaggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc      780
ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac      840
attctgaccg cagcccactg tctgtatcag gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac      900
agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag      960
cataatcgct tactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca     1020
cctattactt tccgaatgaa cgtcgccctt gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa     1080
agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag     1140
ggcaggcagt ccactcgctt gaaaatgctg gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt     1200
aagctgagta gcagcttcat cattaccag aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag     1260
caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc gggcctcacg tgactagggtt caaagatact     1320
tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg     1380
atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gaccgggggg     1440
ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag gtcattacca gttcccctct gaaagaagac     1500
caggtggacc caaggctgat 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

```

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg      60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga      120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag      300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat      360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc      540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg      600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc      660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggaaggccac ccaggccacc      720
ctgagcccta ggatcgtggg aggcagagag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc      780
ctgctgatta acgaggaaaa tgagggatc tgccgaggca ctatcctgag cgagttctac      840
attctgaccg cagcccactg tctgtatcag gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac      900
agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag      960
cataatcgct tactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca     1020
cctattactt tccgaatgaa cgtcgccctt gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa     1080
agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag     1140
ggcaggcagt ccactcgctt gaaaatgctg gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt     1200
aagctgagta gcagcttcat cattaccag aatatgtttt gcgccgggtg tgacacaaag     1260
caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc gggcctcacg tgactagggtt caaagatact     1320
tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg     1380
atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gaccgggggg     1440
ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag gtcattacca gttcccctct 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

```

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggetgggct gctgctgctg      60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga      120
gccaactcct tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag      300
tgcaaatgat gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat      360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc      540
aaaaggtcag tggetcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg      600
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc      660
aaccagacac agcctgaaag agggcgataac aatctgacta ggaccagcaa gctgaccagg      720
atcgtgggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac      780
gaggaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca      840
gccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag      900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc      960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattactttc     1020
cgaatgaacg tcgcccctgc ttgctgccca gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg     1080
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc     1140
actcgctga aaatgctgga agtgccctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc     1200
agcttcatca ttaccagaa tatgttttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct     1260
tgtcagggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgtgacc     1320
ggcatcgtca gctggggaga gggatgcgca cgcaagggga aatacggaat ctataccaag     1380
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccgggggct gccaaaggca     1440
aaaagtcatg ccccgagggt cattaccagt tccctctga aagaagacca ggtggaccca     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

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	300
tgcaaatgat gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcataccac cggcccctat ccttgaggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggttcaacga cttaccagg	720
atcgtgggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	780
gaggaatatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	840
gccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgtc gtgctgcgcc tgaagacacc tattactttc	1020
cgaatgaacg tcgcccctgc ttgcctgccg gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg	1080
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtc	1140
actcgctga aaatgctgga agtgccctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1200
agcttcatca ttaccagaa tatgttttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1260
tgtcagggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgtgacc	1320
ggcatcgtca gctggggaga gggatgcgca cgcaagggga aatacggaat ctataccaag	1380
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccgggggct gccaaaggca	1440
aaaagtcagt ccccgaggt cattaccagt tcccctctga aagaagacca ggtggaccca	1500
aggctgattg acggcaag	1518

<210> 91

<211> 1518

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 23

<400> 91

5

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggetgggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcgga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	300
tgcaaatgat gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgaggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggetcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggctgagcag catgaccagg	720
atcgtgggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	780
gaggaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	840
gccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattactttc	1020
cgaatgaacg tcgcccctgc ttgcctgccg gacgagatt gggccgaaag caccctgatg	1080
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtc	1140
actcgctga aaatgctgga agtgccctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1200
agcttcatca ttaccagaa tatgttttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1260
tgtcagggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgtgacc	1320
ggcatcgtca gctggggaga gggatgcgca cgcaagggga aatacggaat ctataccaag	1380
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccgggggct gccaaaggca	1440
aaaagtcatg ccccgaggt cattaccagt tcccctctga aagaagacca ggtggaccca	1500
aggctgattg acggcaag	1518

<210> 92

<211> 1518

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 24

<400> 92

5

atgggaagac ccctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcgga	120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	300
tgcaaatgat gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggccctccag cctgaccagg	720
atcgtgggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	780
gaggaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	840
gccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattactttc	1020
cgaatgaacg tcgcccctgc ttgcctgccg gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg	1080
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc	1140
actcgctga aaatgctgga agtgccctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1200
agcttcatca ttaccagaa tatgttttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1260
tgtcagggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgtgacc	1320
ggcatcgtca gctggggaga gggatgcgca cgcaagggga aatacggaat ctataccaag	1380
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccgggggct gccaaaggca	1440
aaaagtcagt ccccgagggt cattaccagt tcccctctga aagaagacca ggtggaccca	1500
aggctgattg acggcaag	1518

<210> 93

<211> 1518

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 25

<400> 93

5

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggetgggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggggaa	300
tgcaaatgat gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcataccac cgccccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggetcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	600
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	660
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggctgtcctg cggccagagg	720
atcgtgggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	780
gaggaatatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	840
gcccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	900
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	960
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattactttc	1020
cgaatgaacg tcgcccctgc ttgcctgccg gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg	1080
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtc	1140
actcgctga aaatgctgga agtgccctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1200
agcttcatca ttaccagaa tatgttttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1260
tgtcagggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgtgacc	1320
ggcatcgtca gctggggaga gggatgcgca cgcaagggga aatacggaat ctataccaag	1380
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccgggggct gccaaaggca	1440
aaaagtcatg ccccgaggt cattaccagt tcccctctga aagaagacca ggtggaccca	1500
aggctgattg acggcaag	1518

<210> 94

<211> 1500

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 26

<400> 94

5

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcgaga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	300
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggtgatag cattacctgg aaaccttatg acgccgctga cctggacccc	600
acagagaacc cctttgacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac	660
aatctgacta gggacttcct ggcagaagga ggaggagtga ggatcgtggg aggacaggag	720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggttc	780
tgcgagggca 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 cgtcgccct	1020
gcttgctgc cagagcgaga ttggggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg	1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag	1200
aatatgtttt gcgcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga	1320
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1380
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgccccgag	1440
gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500

<210> 95

<211> 1500

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 27

<400> 95

atgggaagac cctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggetgggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
gccaactcct tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	300
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcataccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggetgatag cattacctgg aaaccttatg acgccgctga cctggacccc	600
acagagaacc cctttgacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac	660
aatctgacta gggacttcct ggccgagggc ctgacctcta ggatcgtggg aggacaggag	720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggatcc	780
tgcgagggca 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 cgtcgccctt	1020
gcttgccctgc cagagcgaga ttggggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg	1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag	1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga	1320
gagggatgcg cagcgaaggg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1380
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgcccccgag	1440
gtcattacca gttccctct gaaagaagac cagggtggac caaggctgat tgacggcaag	1500

<210> 96

<211> 1500

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 28

<400> 96

atgggaagac ccctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggctgggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga	120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	300
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcataccac cgcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggctgatag cattacctgg aaaccttatg acgccgctga cctggacccc	600
acagagaacc cctttgacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac	660
aatctgacta ggaagggcac caacgccacc ctgtccccta ggatcgtggg aggacaggag	720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggttc	780
tgcggaggca 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 cgtcgccct	1020
gcttgctgc cagagcgaga ttggggccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg	1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcac cattaccag	1200
aatatgtttt gcgcgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga	1320
gagggatgcg cagcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1380
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgccccgag	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

atgggaagac ccctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggctgggct gctgctgctg	60
---	----

10

ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120
gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 300
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggctcag tggtgatag cattacctgg aaaccttatg acgccgctga cctggacccc 600
acagagaacc cctttgacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac 660
aatctgacta ggaaggccac ccaggccacc ctgagcccta ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tactaaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 1020
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg 1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag 1440
gtcattacca gttccctct gaaagaagac cagggtggacc 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 ccctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggtgggct gctgctgctg 60

10 ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120

gccaactcctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaa 300
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 360
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 480
ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggctcag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacgccgct 600
gacctggacc ccacagagaa cccctttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa 660
agaggcgata acaatctgac taggaccagc aagctgacca ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccctt 1020
gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcacctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcct gaaaatgctg 1140
gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1380
tggaattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag 1440
gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag 1500

<210> 99

<211> 1500

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 31

<400> 99

atgggaagac ccctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggctgggct gctgctgctg 60

ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcggaga 120

gccaactcctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 180

acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 240

tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactgggcca	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cgccccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagcgat	agcattacct	ggaaacctta	tgacgccgct	600
gacctggacc	ccacagagaa	cccccttgac	ctgctggact	tcaaccagac	acagcctgaa	660
agaggcgata	acaatctgac	taggttcaac	gacttcacca	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggttc	780
tgcggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccccct	1020
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttgggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgcct	gaaaatgctg	1140
gaagtgccct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattaccag	1200
aatatgtttt	gcgccgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacg	tgactagggt	caaagatact	tattttgtga	ccggcatcgt	cagctgggga	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgga	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gacccggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1440
gtcattacca	gttccccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1500

<210> 100

<211> 1500

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 32

<400> 100

atgggaagac	ccctgcactct	ggtgctgctg	tccgcctcac	tggtggggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgtttatccg	acgggagcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgtagtt	acgaggaagc	cagagagggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300

tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	480
ggcaaggcat gcacccccc cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	540
aaaaggtcag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacgccgct	600
gacctggacc ccacagagaa cccctttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	660
agaggcgata acaatctgac taggctgagc agcatgacca ggatcgtggg aggacaggag	720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc	780
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag	840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa	900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac	960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	1020
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcct gaaaatgctg	1140
gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag	1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1260
gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga	1320
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1380
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgccccgag	1440
gtcattacca gtccccctct gaaagaagac cagggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1500

<210> 101

<211> 1500

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia nucleica que codifica la SEC ID N° 33

<400> 101

atgggaagac ccctgcatct ggtgctgctg tccgcctcac tggctgggct gctgctgctg	60
ggagaatctc tgtttatccg acgggagcag gctaacaata tcctggcaag agtgcgagaga	120
gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	180
acctgtagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	240
tggataaagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggggaag	300
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	360
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	420

catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccttat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	540
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagcgat	agcattacct	ggaaacctta	tgacgccgct	600
gacctggacc	ccacagagaa	cccctttgac	ctgctggact	tcaaccagac	acagcctgaa	660
agaggcgata	acaatctgac	taggcctccc	agcctgacca	ggatcgtggg	aggacaggag	720
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggttc	780
tgcggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagccactg	tctgtatcag	840
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	900
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	960
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccct	1020
gcttgctgc	cagagcgaga	ttgggcccga	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	1080
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgct	gaaaatgctg	1140
gaagtgccct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattaccag	1200
aatatgtttt	gcgccgggta	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1260
gggcctcacg	tgactagggt	caaagatact	tattttgtga	ccggcatcgt	cagctgggga	1320
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgga	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1380
tggattgacc	gatctatgaa	gacccggggg	ctgcccagg	caaaaagtca	tgccccgag	1440
gtcattacca	gttcccctct	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	ccctgcatct	ggtgctgctg	tccgcctcac	tggtggggct	gctgctgctg	60
ggagaatctc	tgtttatccg	acgggagcag	gctaacaata	tcctggcaag	agtgcggaga	120
gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	180
acctgtagtt	acgaggaagc	cagagagggt	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	240
tggataaagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	300
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	360
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	420
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	480

10

ggcaaggcat gcatcccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 540
aaaaggctcag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacgccgct 600
gacctggacc ccacagagaa cccctttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa 660
agaggcgata acaatctgac taggctgtcc tgcggccaga ggatcgtggg aggacaggag 720
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 780
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 840
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 900
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac 960
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 1020
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 1080
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcct gaaaatgctg 1140
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1200
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1260
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1320
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaa 1380
tggtattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag 1440
gtcattacca gttcccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag 1500

<210> 103

<211> 460

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 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

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 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> 104
<211> 460
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SEC ID N° 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

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

10

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 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 N° 9 sin péptido señal y sin propéptido
<400> 105
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 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 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				
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				

<211> 460

<213> Secu

 $\langle 220 \rangle$

<400>

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

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								
Ala	Phe	Leu	Lys	Trp	Ile	Asp	Arg	Ser	Met	Lys	Thr	Arg	Gly	Leu	Pro				
			420								425								
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								460								

<211> 460

<212> PRT

$\langle 220 \rangle$

<400> 107

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 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						

<211> 460

<213> Secu

 $\langle 220 \rangle$

<400> 108

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly Met Gly Gly Thr Gln Ser Tyr Gly Gly Ala Arg Gly Val Phe Gly

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

55 55 55

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 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

10

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 N° 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

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 N° 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

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

10

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
<400> 112
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

10

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							

<211> 470

<212> PRT

$\langle 220 \rangle$

<400> 113

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 Asp Phe Leu Ala Glu Gly 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

<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 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

5

10

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 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

[illegible]

<210> 115
<211> 470
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> SEC ID N° 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 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

10

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

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 N° 21 sin péptido señal y sin propéptido

<400> 117

10	Ala Asn Ser Phe Leu Glu Glu Met Lys Lys Gly His Leu Glu Arg Glu
	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	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
Thr Gln Lys Thr Gly Ile Val Ser Gly Phe Gly Arg Thr His Glu Lys		
	325	330
Gly Arg Gln Ser Thr Arg Leu Lys Met Leu Glu Val Pro Tyr Val Asp		
	340	345
Arg Asn Ser Cys Lys Leu Ser Ser Ser Phe Ile Ile Thr Gln Asn Met		
	355	360
Phe Cys Ala Gly Tyr Asp Thr Lys Gln Glu Asp Ala Cys Gln Gly Asp		
	370	375
Ser Gly Gly Pro His Val Thr Arg Phe Lys Asp Thr Tyr Phe Val Thr		
385	390	395
Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Arg Lys Gly Lys Tyr Gly		
	405	410
Ile Tyr Thr Lys Val Thr Ala Phe Leu Lys Trp Ile Asp Arg Ser Met		
	420	425
Lys Thr Arg Gly Leu Pro Lys Ala Lys Ser His Ala Pro Glu Val Ile		
	435	440
Thr Ser Ser Pro Leu Lys Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp		
	450	455
Gly Lys		
465		

<210> 118

<211> 466

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 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

[illegible]

<210> 119
<211> 466
<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 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

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 636 162 T3

<223> SEC ID N° 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
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
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

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 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					
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	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> 122
 <211> 460
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SEC ID N° 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 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> 123
 <211> 460
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SEC ID N° 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

10

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	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> 124
 <211> 460
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SEC ID N° 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

10

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 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> 125
 <211> 460
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SEC ID N° 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

10

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 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> 126

<211> 460

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 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
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

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 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> 127

<211> 460

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 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 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> 128
 <211> 460
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SEC ID N° 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

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 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> 129
 <211> 460
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> SEC ID N° 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

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 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> 130

<211> 460

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> SEC ID N° 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
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

10

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 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
 gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
 acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
 tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaa 180
 tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
 tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 300
 catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
 ggcaaggcat gcatccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 420
 aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 480
 aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 540
 aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggatcgtagg aggacaggag 600
 tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 660
 tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 720
 gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780
 gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac 840
 tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccctt 900
 gcttgccctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 960
 gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg 1020
 gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080
 aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1140
 gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1200
 gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1260
 tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaaagg caaaaagtca tgcccccgag 1320
 gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag 1380
 10
 <210> 132
 <211> 1380
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 104
 <400> 132

gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
 acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
 tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaa 180
 tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
 tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 300
 catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
 ggcaaggcat gcatccccac cggccctat ccttgtgga agcagacact ggagaggcgc 420
 aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 480
 aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc ctttgacct gctggacttc 540
 aaccagacac aggacttcct ggcagaagga ggaggagtga ggatcgtggg aggacaggag 600
 tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 660
 tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 720
 gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780
 gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac 840
 tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 900
 gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcacctga tgacacagaa aactggcatc 960
 gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg 1020
 gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080
 aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1140
 gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1200
 gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1260
 tggattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgcccagg caaaaagtca tgccccgag 1320
 gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag 1380

<210> 133

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 105

<400> 133

ES 2 636 162 T3

```

gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaa      180
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat      240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat ccttgtgga agcagacact ggagaggcgc      420
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg      480
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc ctttgacct gctggacttc      540
aaccagacac aggacttcct ggccgagggc ctgaccccta ggatcgtggg aggacaggag      600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc      660
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag      720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa      780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac      840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct      900
gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcacctga tgacacagaa aactggcatc      960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg      1020
gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcac cattaccag      1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc      1140
gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga      1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa      1260
tggaattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaagg caaaaagtca tgccccgag      1320
gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag      1380

```

<210> 134

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 106

<400> 134

```

gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      60

```

```

acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      120

```

tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggtcagggc	aactagctcc	tctggcgagg	ccccgatag	cattacctgg	480
aaaccttatg	acgccgctga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	540
aaccagacac	agaaggccac	caacgccacc	ctgtccocta	ggatcgtggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgtctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	660
tgcggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	720
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	780
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgcccct	900
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttgggccgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgcct	gaaaatgctg	1020
gaagtgccct	acgtcgaccg	gaactcctgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattaccag	1080
aatatgtttt	gcgccgggta	tgacacaaa	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgactaggtt	caaagatact	tattttgtga	ccggcatcgt	cagctgggga	1200
gagggatgcg	cacgcaagg	gaaatacgga	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260
tggattgacc	gatctatgaa	gacccggggg	ctgccaaaag	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
gtcattacca	gttcccctct	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1380

<210> 135

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 107

<400> 135

gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgtagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360

ggcaaggcat gcatccccac cggccccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 420
aaaaggctcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 480
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 540
aaccagacac agaaggccac ccaggccacc ctgacccta ggatcgtggg aggacaggag 600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 660
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tactaaaga gacctacgac 840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 900
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgct gaaaatgctg 1020
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1140
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaa 1260
tggtatgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag 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

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
acctgtagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaag 180
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
ggcaaggcat gcatccccac cggccccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 420
aaaaggctcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 480
10 aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 540

aaccagacac agcctgaaag aggcaccagc aagctgacca ggatcgtggg aggacaggag 600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 660
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag 720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tactaaaga gacctacgac 840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 900
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcct gaaaatgctg 1020
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1140
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1260
tggtattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag 1320
gtcattacca gttccctctt gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag 1380

<210> 137

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 109

<400> 137

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
acctgtagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 180
tgcaaatgat gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt 300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 420
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 480
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 540
aaccagacac agcctgaaag aggccttaac gacttcacca ggatcgtggg aggacaggag 600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 660
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag 720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780

gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac	840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	900
gcttgcctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg	1020
gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag	1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga	1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1260
tggattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag	1320
gtcattacca gttccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380

<210> 138

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 110

<400> 138

gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
acctgtagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaa	180
tgcaaatgac gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt	300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	540
aaccagacac agcctgaaag aggcctgagc agcatgacca ggatcgtggg aggacaggag	600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc	660
tgccggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa	780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac	840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	900
gcttgcctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960

gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt cactcgcct gaaaatgctg 1020
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1140
gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1260
tggattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag 1320
gtcattacca gttccccctc gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag 1380

<210> 139

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 111

<400> 139

gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaaagact cagataagac aaacgagttt 120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 180
tgcaaatgat gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
ggcaaggcat gcacccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 420
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 480
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 540
aaccagacac agcctgaaag aggcctctcc agcctgacca ggatcgtggg aggacaggag 600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggatc 660
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tactaaaga gacctacgac 840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcggccct 900
gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt cactcgcct gaaaatgctg 1020
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1140
gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1260
tggattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag 1320
gtcattacca gttccccctc 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
 gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
 acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
 tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggggaa 180
 tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
 tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 300
 catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
 ggcaaggcat gcatccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 420
 aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 480
 aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 540
 aaccagacac agcctgaaag aggcctgtcc tgcggccaga ggatcgtggg aggacaggag 600
 tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 660
 tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag 720
 gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780
 gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcactaaaga gacctacgac 840
 tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccctt 900
 gcttgccctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 960
 gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt cactcgcct gaaaatgctg 1020
 gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080
 aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1140
 gggcctcacg tgactagggt caaagatact tattttgtga cgggcacgt cagctgggga 1200
 gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1260
 tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag 1320
 gtcattacca gttcccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag 1380
 10
 <210> 141
 <211> 1410
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 113
 <400> 141

```

gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggggaa      180
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtcttg agggattcga aggcaagaat      240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc      420
aaaaggctag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg      480
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc      540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta gggacttcct ggcaagaaga      600
ggaggagtga ggatcgtggg aggacaggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc      660
ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac      720
attctgaccg cagccactgt tctgtatcag gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac      780
agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag      840
cataatcgct tactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca      900
cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccct gcttgccctg cagagcgaga ttggggccga      960
agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag     1020
ggcaggcagt ccactgcctt gaaaatgctg gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt     1080
aagctgagta gcagcttcat cattaccagc aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag     1140
caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc gggcctcacg tgactagggt caaagatact     1200
tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg     1260
atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gacccggggg     1320
ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag gtcattacca gttcccctct gaaagaagac     1380
caggtggacc caaggctgat tgacggcaag                                     1410

```

<210> 142

<211> 1410

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 114

<400> 142

5

```

gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggggaa      180
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat      240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccttat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc      420
aaaaggctcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg      480
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc      540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta gggacttcct ggccgagggc      600
ctgaccccta ggatcgtggg aggacaggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc      660
ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac      720
attctgaccg cagcccactg tctgtatcag gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac      780
agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag      840
cataatcgct tactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca      900
cctattactt tccgaatgaa cgtcgcccct gcttgccctgc cagagcgaga ttggggccgaa      960
agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag     1020
ggcaggcagt ccactgcctt gaaaatgctg gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt     1080
aagctgagta gcagcttcat cattaccagc aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag     1140
caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc gggcctcacg tgactagggt caaagatact     1200
tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg     1260
atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gacccggggg     1320
ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag gtcattacca gttcccctct gaaagaagac     1380
caggtggacc caaggctgat tgacggcaag                                     1410

```

<210> 143

<211> 1410

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 115

<400> 143

5

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 180
tgcaaatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
ggcaaggcat gcatccccac cggccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 420
aaaaggctcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg 480
aaaccttatg acgccgctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc 540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggaaggccac caacgccacc 600
ctgtccccta ggatcgtggg aggcagaggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc 660
ctgctgatta acgaggaaaa tgagggttct tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac 720
attctgaccg cagccactgt tctgtatcag gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac 780
agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag 840
cataatcgct tactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca 900
cctattactt tccgaatgaa cgtcgccctt gcttgctgc cagagcgaga ttggggccga 960
agcaccctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag 1020
ggcaggcagt ccaactgcct gaaaatgctg gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt 1080
aagctgagta gcagcttcat cattaccag aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag 1140
caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc gggcctcacg tgactagggtt caaagatact 1200
tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg 1260
atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gacccggggg 1320
ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag gtcattacca gttcccctct 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

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
10 tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 180

tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
ggcaaggcat gcacccccc cggccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
aaaccttatg acgcccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggaaggccac ccaggccacc	600
ctgagcccta ggatcgtggg aggcagggag tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc	660
ctgctgatta acgaggaaaa tgagggttc tgcgaggga ctatcctgag cgagtctac	720
attctgaccg cagccactg tctgtatcag gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac	780
agaaacaccg agcaggagga agggggagaa gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag	840
cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca	900
cctattactt tccgaatgaa cgctgcccct gcttgccctgc cagagcgaga ttgggcccga	960
agcacctga tgacacagaa aactggcatc gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag	1020
ggcaggcagt ccactgcct gaaaatgctg gaagtgcct acgtcgaccg gaactcttgt	1080
aagctgagta gcagcttcat cattaccag aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag	1140
caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc gggcctcacg tgactagggtt caaagatact	1200
tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga gagggatgcg cagcgaaggg gaaatacggg	1260
atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa tggattgacc gatctatgaa gaccggggg	1320
ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag gtcattacca gtccccctct gaaagaagac	1380
caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1410

<210> 145

<211> 1398

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 117

<400> 145

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
acctgtagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggaag	180
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	300

catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	ccccgatag	cattacctgg	480
aaaccttatg	acgccgctga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	540
aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	aatctgacta	ggaccagcaa	gctgaccagg	600
atcgtgggag	gacaggagt	caaggacgga	gaatgtccat	ggcaggccct	gctgattaac	660
gaggaaaatg	agggattctg	cggaggcact	atcctgagcg	agttctacat	tctgaccgca	720
gccactgtc	tgtatcaggc	taagcgattc	aaagtgcggg	tcggcgacag	aaacaccgag	780
caggaggaag	ggggagaagc	agtgcacgag	gtcgaagtgg	tcatcaagca	taatcgcttc	840
actaaagaga	cctacgactt	tgatatcgct	gtgctgcgcc	tgaagacacc	tattactttc	900
cgaatgaacg	tcgcccctgc	ttgcctgcc	gagcgagatt	gggccgaaag	cacctgatg	960
acacagaaaa	ctggcatcgt	gagcgggttt	ggacggacac	atgagaaggg	caggcagtcc	1020
actcgctga	aaatgctgga	agtgccctac	gtcgaccgga	actcttgtaa	gctgagtagc	1080
agcttcatca	ttaccagaa	tatgttttgc	gccgggtatg	acacaaagca	ggaggatgct	1140
tgtcagggag	acagtggcgg	gcctcacgtg	actaggttca	aagatactta	ttttgtgacc	1200
ggcatcgtca	gctggggaga	gggatgcgca	cgcaagggga	aatacggaat	ctataccaag	1260
gtgacagcct	ttctgaaatg	gattgaccga	tctatgaaga	cccgggggct	gccaaaggca	1320
aaaagtcatg	cccccgaggt	cattaccagt	tcccctctga	aagaagacca	ggtggaccca	1380
aggctgattg	acggcaag					1398

<210> 146
 <211> 1398
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 118
 <400> 146

gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgtagtt	acgaggaagc	cagagagggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	ccccgatag	cattacctgg	480

ES 2 636 162 T3

aaacottatg acgcoctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggttcaacga cttcaccagg	600
atcgtgggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	660
gaggaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	720
gccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	780
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	840
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattactttc	900
cgaatgaacg tcgccctgc ttgcctgccg gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg	960
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc	1020
actgcctga aaatgctgga agtgccttac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1080
agcttcatca ttaccagaa tatgttttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1140
tgtcaggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgtgacc	1200
ggcatcgtca gctggggaga gggatgcgca cgcaaggga aatacgaat ctataccaag	1260
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccgggggct gccaaaggca	1320
aaaagtcatg ccccgagggt cattaccagt tcccctctga aagaagacca ggtggacca	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

gccaactcct tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
acctgtagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	180
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
ggcaaggcat gcatccccac cgcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
aaaaggtcag tggctcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
aaacottatg acgcoctga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggctgagcag catgaccagg	600

10

atcgtgggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	660
gaggaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	720
gccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	780
caggaggaag ggggagaagc agtgcacgag gtcgaagtgg tcatcaagca taatcgcttc	840
actaaagaga cctacgactt tgatatcgct gtgctgcgcc tgaagacacc tattactttc	900
cgaatgaacg tcgcccctgc ttgcctgcc aagcgagatt gggccgaaag caccctgatg	960
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtcc	1020
actcgctga aaatgctgga agtgccctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc	1080
agcttcatca ttaccagaa tatgttttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct	1140
tgtcagggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagatactta ttttgtgacc	1200
ggcatcgtca gctggggaga gggatgcgca cgcaagggga aatacggaat ctataccaag	1260
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccgggggct gccaaaggca	1320
aaaagtcatg ccccgagggt cattaccagt tcccctctga aagaagacca ggtggaccca	1380
aggctgattg acggcaag	1398

<210> 148

<211> 1398

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 120

<400> 148

gccaactcct tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
acctgtagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	180
tgcaaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcca tcagttttgt	300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccctat ccttgaggga agcagacact ggagaggcgc	420
aaaaggtcag tggtcaggc aactagctcc tctggcgagg ccccgatag cattacctgg	480
aaaccttatg acgccgtga cctggacccc acagagaacc cctttgacct gctggacttc	540
aaccagacac agcctgaaag aggcgataac aatctgacta ggcctcccag cctgaccagg	600
atcgtgggag gacaggagtg caaggacgga gaatgtccat ggcaggccct gctgattaac	660
gaggaaaatg agggattctg cggaggcact atcctgagcg agttctacat tctgaccgca	720
gccactgtc tgtatcaggc taagcgattc aaagtgcggg tcggcgacag aaacaccgag	780

caggaggaag	ggggagaagc	agtgcacgag	gtcgaagtgg	tcatcaagca	taatcgcttc	840
actaaagaga	cctacgactt	tgatatcgct	gtgctgcgcc	tgaagacacc	tattactttc	900
cgaatgaacg	tcgcccctgc	ttgcctgcc	gagcgagatt	gggccgaaag	caccctgatg	960
acacagaaaa	ctggcatcgt	gagcgggttt	ggacggacac	atgagaaggg	caggcagtc	1020
actcgctga	aaatgctgga	agtgccttac	gtcgaccgga	actcttgtaa	gctgagtagc	1080
agcttcatca	ttaccagaa	tatgttttgc	gccgggtatg	acacaaagca	ggaggatgct	1140
tgtcaggag	acagtggcgg	gcctcacgtg	actaggttca	aagatactta	ttttgtgacc	1200
ggcatcgtca	gctggggaga	gggatgcgca	cgcaagggga	aatacggaat	ctataccaag	1260
gtgacagcct	ttctgaaatg	gattgaccga	tctatgaaga	cccgggggct	gccaaaggca	1320
aaaagtcatg	cccccgaggt	cattaccagt	tccctctga	aagaagacca	ggtggaccca	1380
aggctgattg	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

gccaaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgtagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	300
catgaggaa	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cgccccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggctcag	tggtctcaggc	aactagctcc	tctggcgagg	ccccgatag	cattacctgg	480
aaaccttatg	acgccgctga	cctggacccc	acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	540
aaccagacac	agcctgaaag	agggcataac	aatctgacta	ggctgtcctg	cggccagagg	600
atcgtgggag	gacaggagtg	caaggacgga	gaatgtccat	ggcaggccct	gctgattaac	660
gaggaaaatg	agggattctg	cggaggcact	atcctgagcg	agttctacat	tctgaccgca	720
gccactgtc	tgtatcaggc	taagcgattc	aaagtgcggg	tcggcgacag	aaacaccgag	780
caggaggaag	ggggagaagc	agtgcacgag	gtcgaagtgg	tcatcaagca	taatcgcttc	840
actaaagaga	cctacgactt	tgatatcgct	gtgctgcgcc	tgaagacacc	tattactttc	900

10

cgaatgaacg tcgcccctgc ttgcctgccg gagcgagatt gggccgaaag caccctgatg 960
acacagaaaa ctggcatcgt gagcgggttt ggacggacac atgagaaggg caggcagtc 1020
actcgctga aaatgctgga agtgcctac gtcgaccgga actcttgtaa gctgagtagc 1080
agcttcatca ttaccagaa tatgttttgc gccgggtatg acacaaagca ggaggatgct 1140
tgtcaggag acagtggcgg gcctcacgtg actaggttca aagataacta ttttgtgacc 1200
ggcatcgta gctggggaga gggatgcgca cgcaaggga aatacggaat ctataccaag 1260
gtgacagcct ttctgaaatg gattgaccga tctatgaaga cccgggggct gccaaaggca 1320
aaaagtcag ccccgaggt cattaccagt tccctctga aagaagacca ggtggacca 1380
aggctgattg acggcaag 1398

<210> 150

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 122

<400> 150

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 180
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
ggcaaggcat gcacccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc 420
aaaaggtcag tggtgatag cattacctgg aaaccttatg acgccgctga cctggacccc 480
acagagaacc cctttgacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac 540
aatctgacta gggacttcct ggcagaagga ggaggagtga ggatcgtggg aggacaggag 600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 660
tgcgagggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag 720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac 840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct 900
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc 960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgcct gaaaatgctg 1020
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080

aatatgtttt	gcgccgggta	tgacacaaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgactaggtt	caaagatact	tattttgtga	ccggcatcgt	cagctgggga	1200
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacggg	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260
tggattgacc	gatctatgaa	gacccggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
gtcattacca	gttccccctc	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1380

<210> 151

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 123

<400> 151

gccaactcct	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgtagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccagggggaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtcttg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcatccccac	cggcccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtoag	tggctgatag	cattacctgg	aaaccttatg	acgccgctga	cctggacccc	480
acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	540
aatctgacta	gggacttcct	ggccgagggc	ctgaccctta	ggatcgtggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	660
tgcggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	720
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	780
gcagtgcacg	aggtoagaag	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgcccct	900
gcttgctgcg	cagagcgaga	ttggggcgaa	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgcct	gaaaatgctg	1020
gaagtgcctt	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattaccacg	1080
aatatgtttt	gcgccgggta	tgacacaaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgactaggtt	caaagatact	tattttgtga	ccggcatcgt	cagctgggga	1200
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacggg	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260
tggattgacc	gatctatgaa	gacccggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
gtcattacca	gttccccctc	gaaagaagac	caggtggacc	caaggctgat	tgacggcaag	1380

<210> 152

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 124

<400> 152

gccaactctt	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgtagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	300
catgaggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcacccccac	cgccccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggctgatag	cattacctgg	aaaccttatg	acgccgctga	cctggacccc	480
acagagaacc	cctttgacct	gctggacttc	aaccagacac	agcctgaaag	aggcgataac	540
aatctgacta	ggaaggccac	caacgccacc	ctgtccccta	ggatcgaggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	660
tgcgagggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	720
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	780
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggtcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgcccct	900
gcttgccctgc	cagagcgaga	ttgggcccga	agcacccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgcct	gaaaatgctg	1020
gaagtgcctt	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattaccacg	1080
aatatgtttt	gcgccgggta	tgacacaaa	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgactaggtt	caaagatact	tattttgtga	ccggcatcgt	cagctgggga	1200
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgg	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260
tggtattgacc	gatctatgaa	gacccggggg	ctgccaaaag	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
5	gtcattacca	gttcccctct	gaaagaagac	cagggtggacc	caaggctgat	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

```

gccaaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa      60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt      120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccagggggaag      180
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat      240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt      300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat      360
ggcaaggcat gcatccccac cggccctat ccttgtgga agcagacact ggagaggcgc      420
aaaaggctcag tggctgatag cattacctgg aaaccttatg acgccgctga cctggacccc      480
acagagaacc cctttgacct gctggacttc aaccagacac agcctgaaag aggcgataac      540
aatctgacta ggaagggcac ccaggccacc ctgagcccta ggatcgtggg aggacaggag      600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc      660
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagccactg tctgtatcag      720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa      780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac      840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccccct      900
gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcacctga tgacacagaa aactggcatc      960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcct gaaaatgctg     1020
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag      1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc      1140
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga      1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa      1260
tggaattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag      1320
gtcattacca gttcccctct gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag      1380

```

<210> 154

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 126

<400> 154

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 180
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240
tgcgaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt 300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat 360
ggcaaggcat gcatccccac cggccctat ccttgtgga agcagacact ggagaggcgc 420
aaaaggtcag tggctcaggc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacgccgct 480
gacctggacc ccacagagaa cccctttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa 540
agaggcgata acaatctgac taggaccagc aagctgacca ggatcgtggg aggacaggag 600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc 660
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag 720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa 780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac 840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccctt 900
gcttgctgc cagagcgaga ttgggcccga agcacctga tgacacagaa aactggcatc 960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgctt gaaaatgctg 1020
gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag 1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc 1140
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga 1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa 1260
tggaattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag 1320
gtcattacca gttccctctt gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag 1380

<210> 155
<211> 1380
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 127
<400> 155

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa 60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt 120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag 180
tgcaaagatg gactgggcca gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat 240

tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
aaaaggtcag tggtcagcgc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacgccgct	480
gacctggacc ccacagagaa cccctttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	540
agaggcgata acaatctgac taggttcaac gacttcacca ggatcgtggg aggacaggag	600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggatcc	660
tgcggaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa	780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tactaaaga gacctacgac	840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	900
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccaactcgct gaaaatgctg	1020
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag	1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga	1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1260
tggattgacc gatctatgaa gacccggggg ctgccaaagg 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

gccaactctt tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
acctgtagtt acgaggaagc cagagagggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggag	180
tgcaaatgat gactgggcga gtacacctgc acatgtctgg agggattcga aggcaagaat	240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420

10

aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagcgat	agcattacct	ggaaacctta	tgacgccgct	480
gacctggacc	ccacagagaa	cccctttgac	ctgctggact	tcaaccagac	acagcctgaa	540
agaggcgata	acaatctgac	taggctgagc	agcatgacca	ggatcgtggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	660
tgcggaggca	ctatcctgag	cgagttctac	attctgaccg	cagcccactg	tctgtatcag	720
gctaagcgat	tcaaagtgcg	ggtcggcgac	agaaacaccg	agcaggagga	agggggagaa	780
gcagtgcacg	aggtcgaagt	ggatcatcaag	cataatcgct	tcactaaaga	gacctacgac	840
tttgatatcg	ctgtgctgcg	cctgaagaca	cctattactt	tccgaatgaa	cgtcgccccct	900
gcttgctcgc	cagagcgaga	ttgggcccga	agcaccctga	tgacacagaa	aactggcatc	960
gtgagcgggt	ttggacggac	acatgagaag	ggcaggcagt	ccactcgcct	gaaaatgctg	1020
gaagtgccct	acgtcgaccg	gaactcttgt	aagctgagta	gcagcttcat	cattaccacg	1080
aatatgtttt	gcgcggggtg	tgacacaaag	caggaggatg	cttgtcaggg	agacagtggc	1140
gggcctcacg	tgactaggtt	caaagatact	tattttgtga	ccggcatcgt	cagctgggga	1200
gagggatgcg	cacgcaaggg	gaaatacgga	atctatacca	aggtgacagc	ctttctgaaa	1260
tggattgacc	gatctatgaa	gacccggggg	ctgccaaagg	caaaaagtca	tgcccccgag	1320
gtcattacca	gttccccctc	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

gccaactcct	tcctggagga	aatgaagaaa	ggccacctgg	agcgggaatg	catggaggaa	60
acctgtagtt	acgaggaagc	cagagaggtg	ttcgaagact	cagataagac	aaacgagttt	120
tggaataagt	acaaagacgg	cgatcagtgc	gaaactagcc	catgtcagaa	ccaggggaag	180
tgcaaagatg	gactgggcga	gtacacctgc	acatgtctgg	agggattcga	aggcaagaat	240
tgcgaactgt	ttaccagaaa	gctgtgctcc	ctggataacg	gcgactgcga	tcagttttgt	300
catgagggaac	agaattccgt	ggtctgctct	tgtgccaggg	gatacacact	ggctgacaat	360
ggcaaggcat	gcacccccac	cgccccctat	ccttgtggga	agcagacact	ggagaggcgc	420
aaaaggtcag	tggctcaggc	aactagcgat	agcattacct	ggaaacctta	tgacgccgct	480
gacctggacc	ccacagagaa	cccctttgac	ctgctggact	tcaaccagac	acagcctgaa	540
agaggcgata	acaatctgac	taggcctccc	agcctgacca	ggatcgtggg	aggacaggag	600
tgcaaggacg	gagaatgtcc	atggcaggcc	ctgctgatta	acgaggaaaa	tgagggattc	660

10

tgcgaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa	780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac	840
tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	900
gcttgccctgc cagagcgaga ttgggcccga agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgcct gaaaatgctg	1020
gaagtgccct acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag	1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
gggcctcacg tgactaggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga	1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacggg atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1260
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgcccccgag	1320
gtcattacca gttccctct gaaagaagac cagggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380

<210> 158

<211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ácido nucleico que codifica la SEC ID N° 130

<400> 158

gccaactcct tcctggagga aatgaagaaa ggccacctgg agcgggaatg catggaggaa	60
acctgtagtt acgaggaagc cagagaggtg ttcgaagact cagataagac aaacgagttt	120
tggaataagt acaaagacgg cgatcagtgc gaaactagcc catgtcagaa ccaggggaag	180
tgcaaagatg gactgggcga gtacacctgc acatgtotgg agggattcga aggcaagaat	240
tgcgaaactgt ttaccagaaa gctgtgctcc ctggataacg gcgactgcga tcagttttgt	300
catgaggaac agaattccgt ggtctgctct tgtgccaggg gatacacact ggctgacaat	360
ggcaaggcat gcatccccac cggcccctat ccttgtggga agcagacact ggagaggcgc	420
aaaaggtcag tggtcaggc aactagcgat agcattacct ggaaacctta tgacgccgct	480
gacctggacc ccacagagaa cccctttgac ctgctggact tcaaccagac acagcctgaa	540
agaggcgata acaatctgac taggctgtcc tgcggccaga ggatcgtggg aggacaggag	600
tgcaaggacg gagaatgtcc atggcaggcc ctgctgatta acgaggaaaa tgagggattc	660
tgcgaggca ctatcctgag cgagttctac attctgaccg cagcccactg tctgtatcag	720
gctaagcgat tcaaagtgcg ggtcggcgac agaaacaccg agcaggagga agggggagaa	780
gcagtgcacg aggtcgaagt ggtcatcaag cataatcgct tcaactaaaga gacctacgac	840

ES 2 636 162 T3

tttgatatcg ctgtgctgcg cctgaagaca cctattactt tccgaatgaa cgtcgccct	900
gcttgccctgc cagagcgaga ttggggccgaa agcaccctga tgacacagaa aactggcatc	960
gtgagcgggt ttggacggac acatgagaag ggcaggcagt ccactcgctt gaaaatgctg	1020
gaagtgcctt acgtcgaccg gaactcttgt aagctgagta gcagcttcat cattaccag	1080
aatatgtttt gcgccgggta tgacacaaag caggaggatg cttgtcaggg agacagtggc	1140
gggcctcacg tgactagggtt caaagatact tattttgtga ccggcatcgt cagctgggga	1200
gagggatgcg cacgcaaggg gaaatacgga atctatacca aggtgacagc ctttctgaaa	1260
tggattgacc gatctatgaa gaccggggg ctgccaaagg caaaaagtca tgccccgag	1320
gtcattacca gttccctctt gaaagaagac caggtggacc caaggctgat tgacggcaag	1380

REIVINDICACIONES

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 DFLAEGGLTPR, 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, FNDFTTR, LSSMTR, PPSLTR y LSCGQR,
- la mutación B consiste en la inserción de una secuencia seleccionada entre DFLAEGGLTPR, KATN*ATLSPR, KATXATLSPR, TSKLTR, FNDFTTR, 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 DFLAEGGLTPR, 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, FNDFTTR, 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 glicosilada.
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'.
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.
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.
5. Ácido nucleico caracterizada por que codifica la proteína según una de las reivindicaciones 1 a 4.
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.
7. Casete de expresión que comprende el ácido nucleico según las reivindicaciones 5 o 6.
8. Vector de expresión, caracterizado por que comprende el casete de expresión según la reivindicación 7.
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.
10. Proteína según una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como medicamento.
11. Proteína según una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de trastornos hemorrágicos.

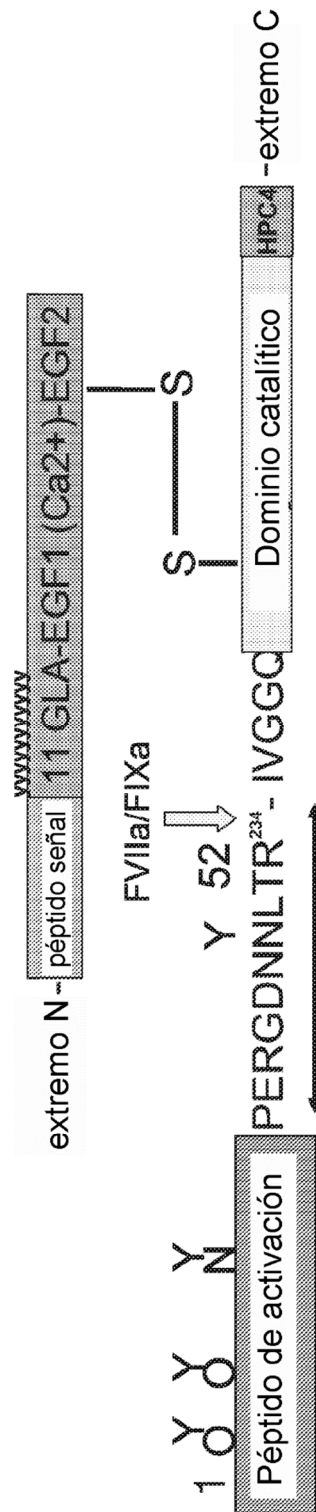


Figura 1

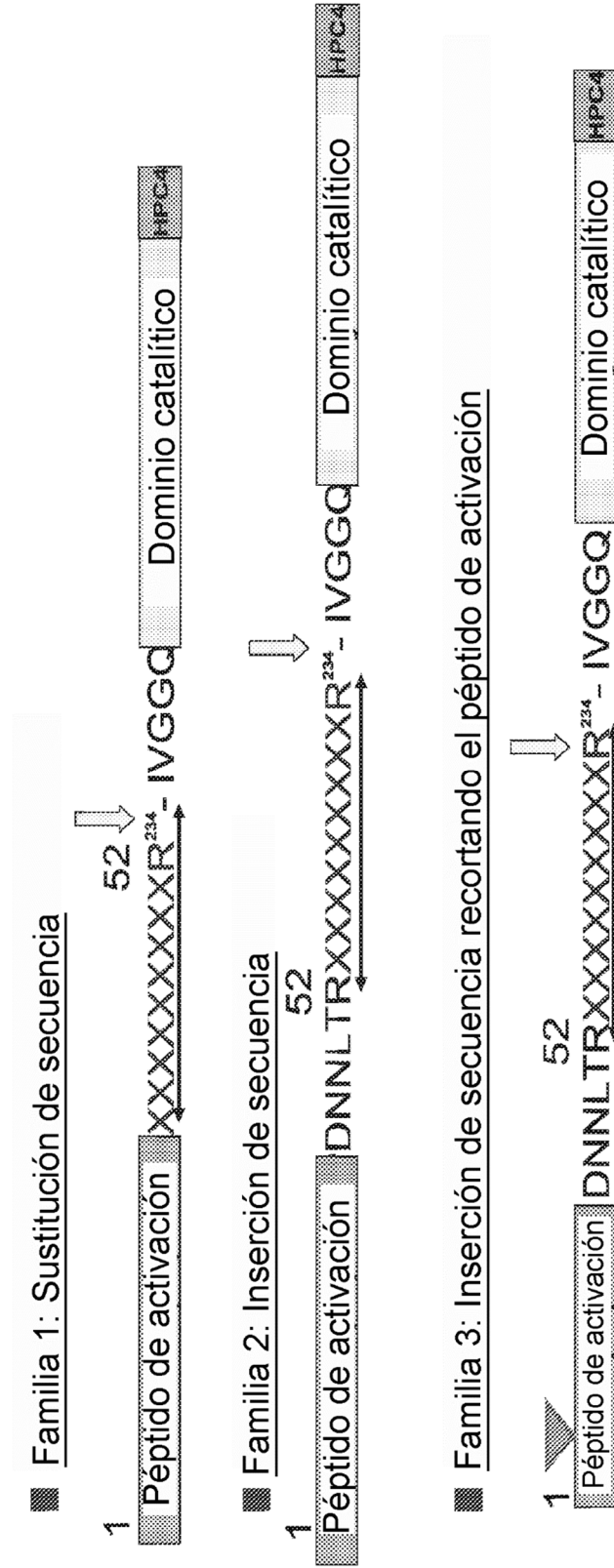


Figura 2

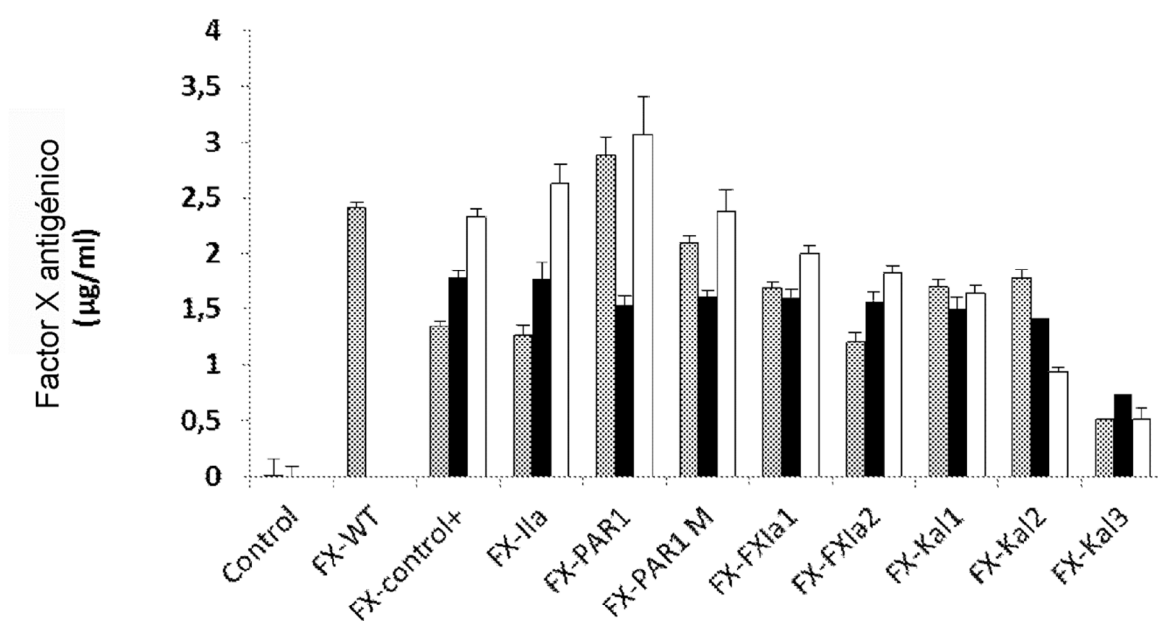


Figura 3

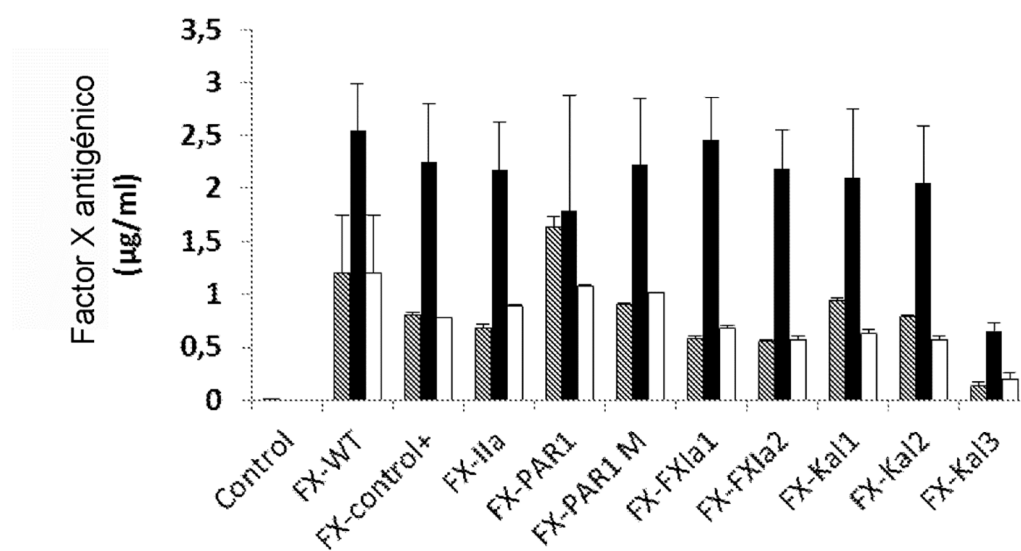


Figura 4

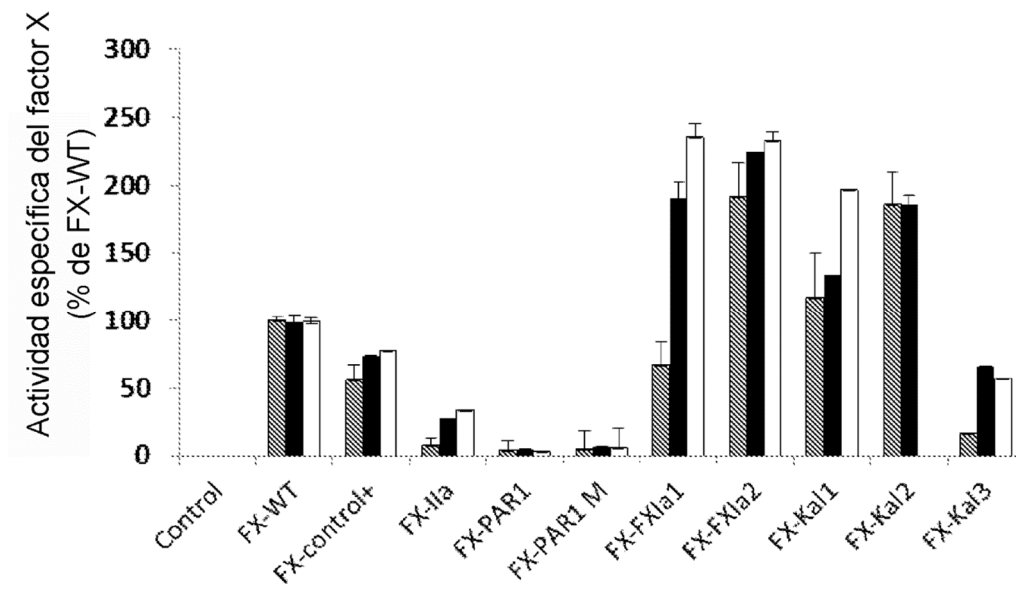


Figura 5

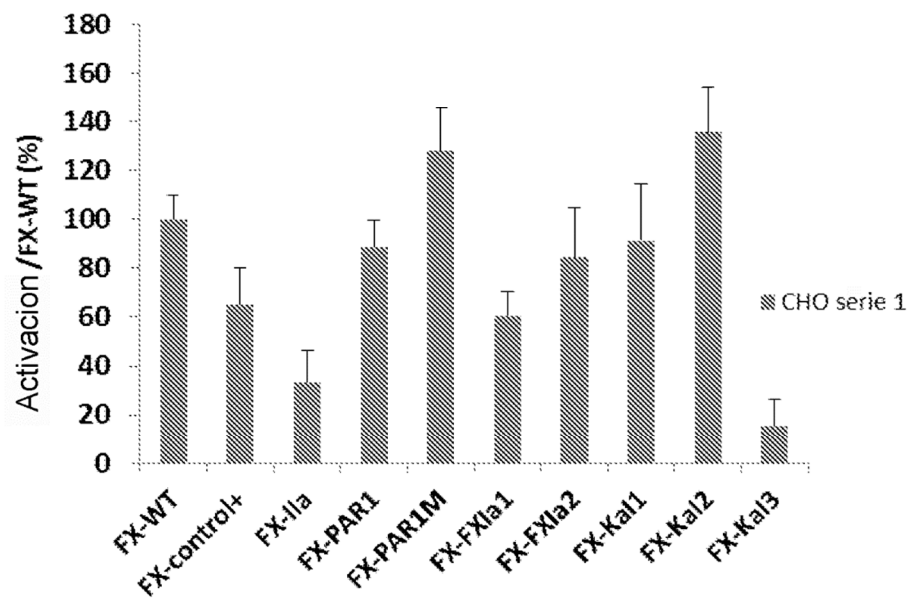


Figura 6

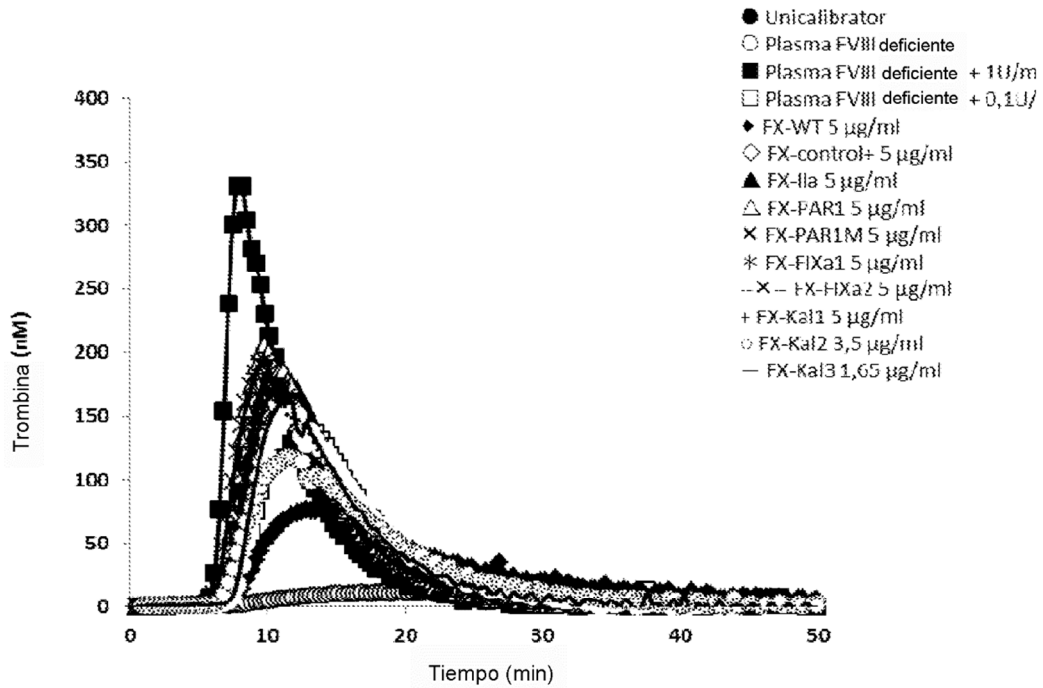


Figura 7

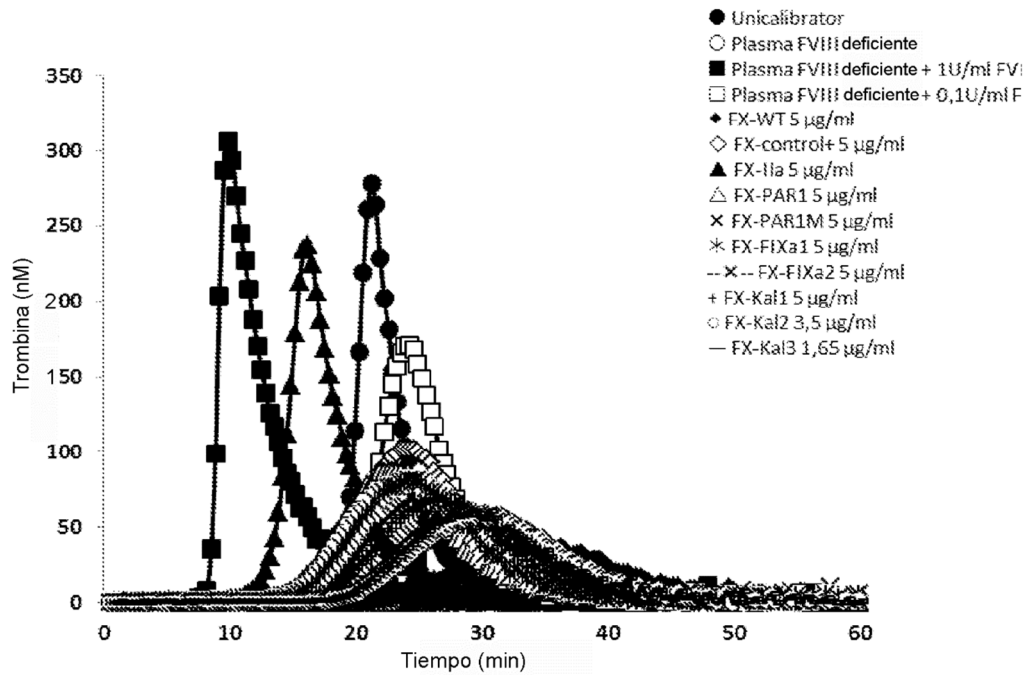


Figura 8

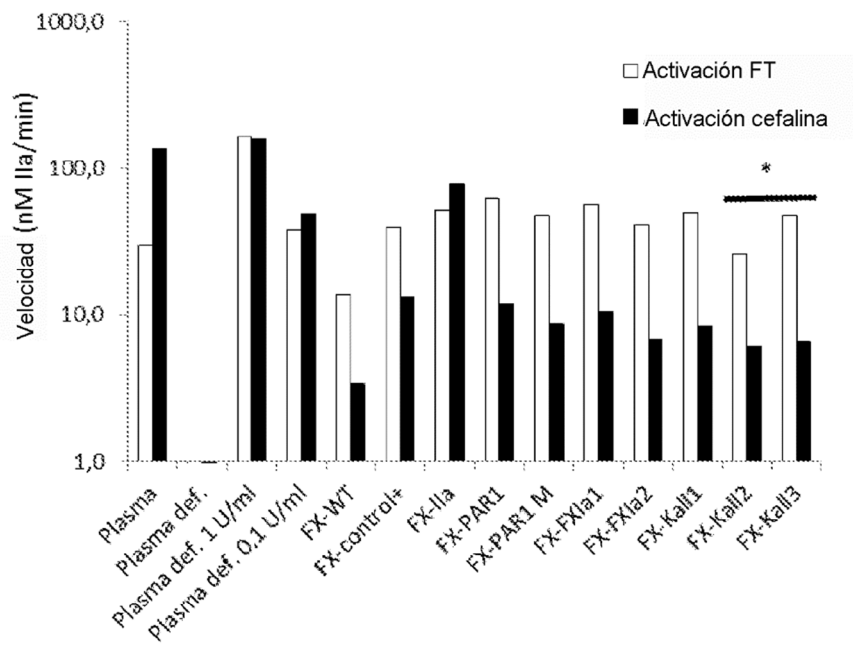


Figura 9

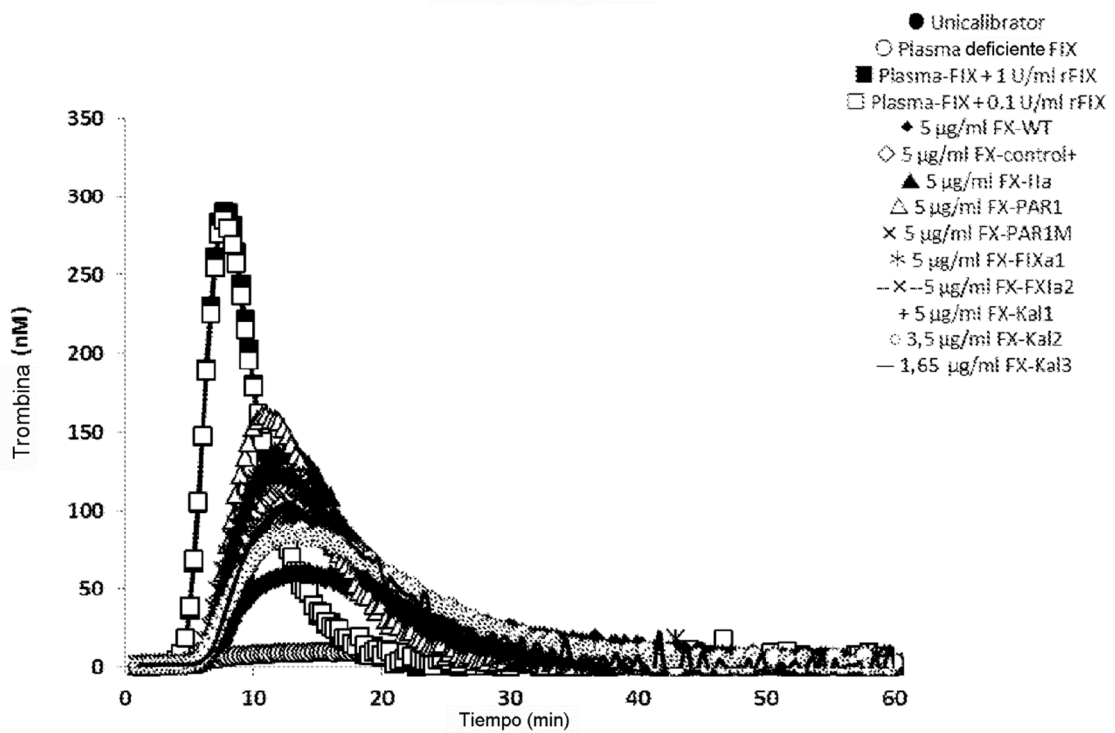


Figura 10

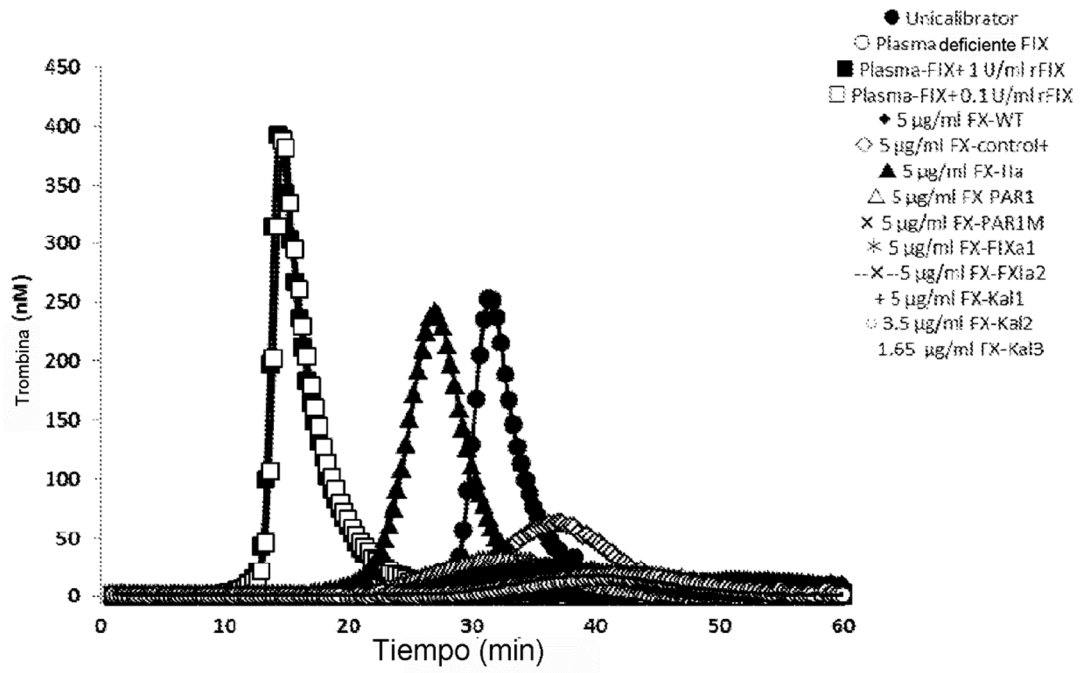


Figura 11

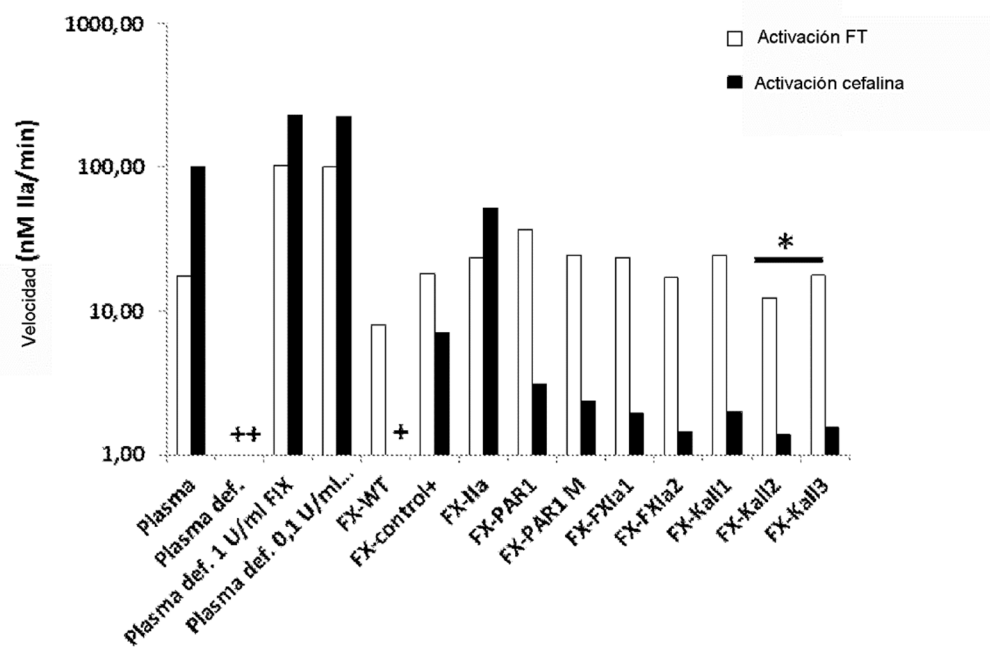


Figura 12

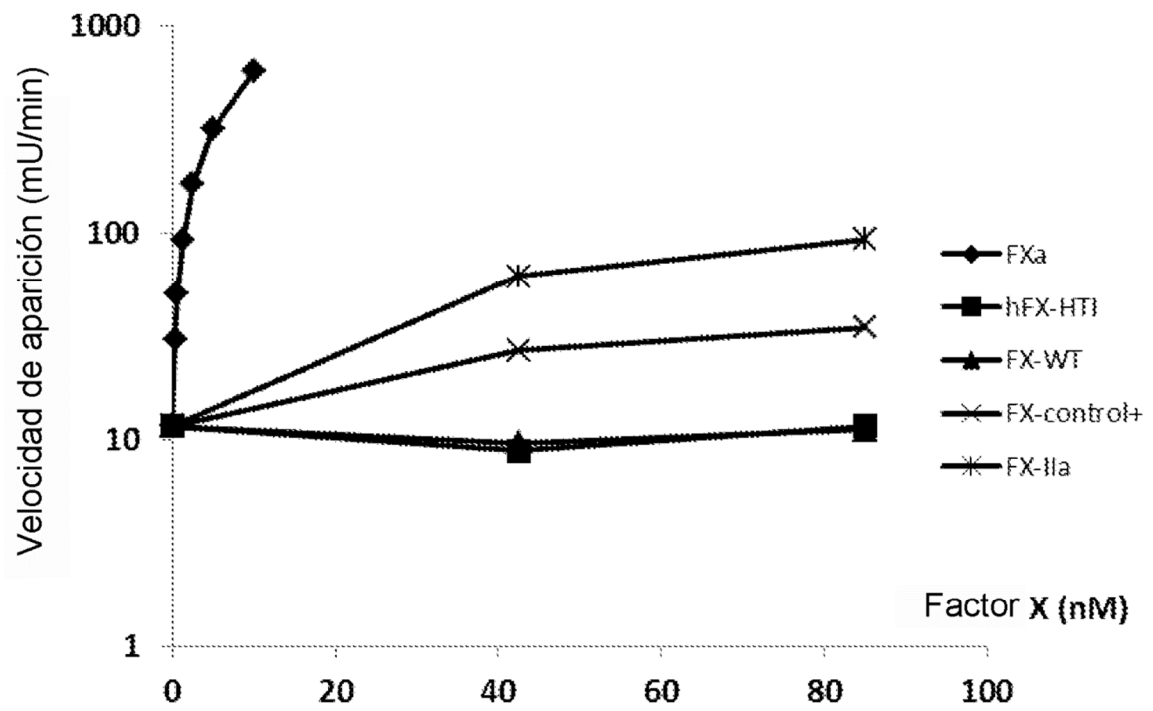


Figura 13

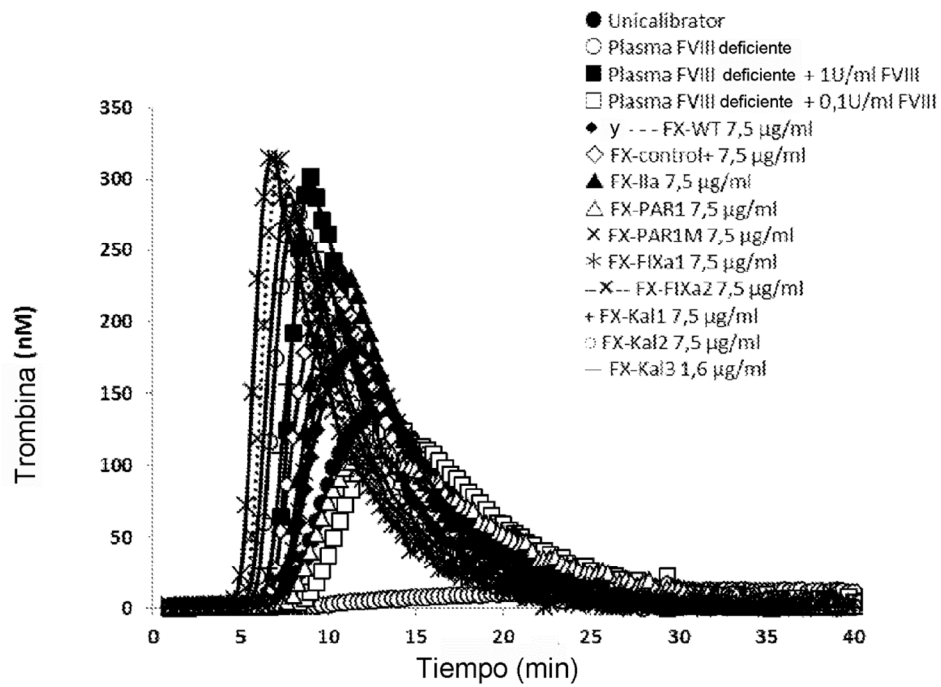


Figura 14

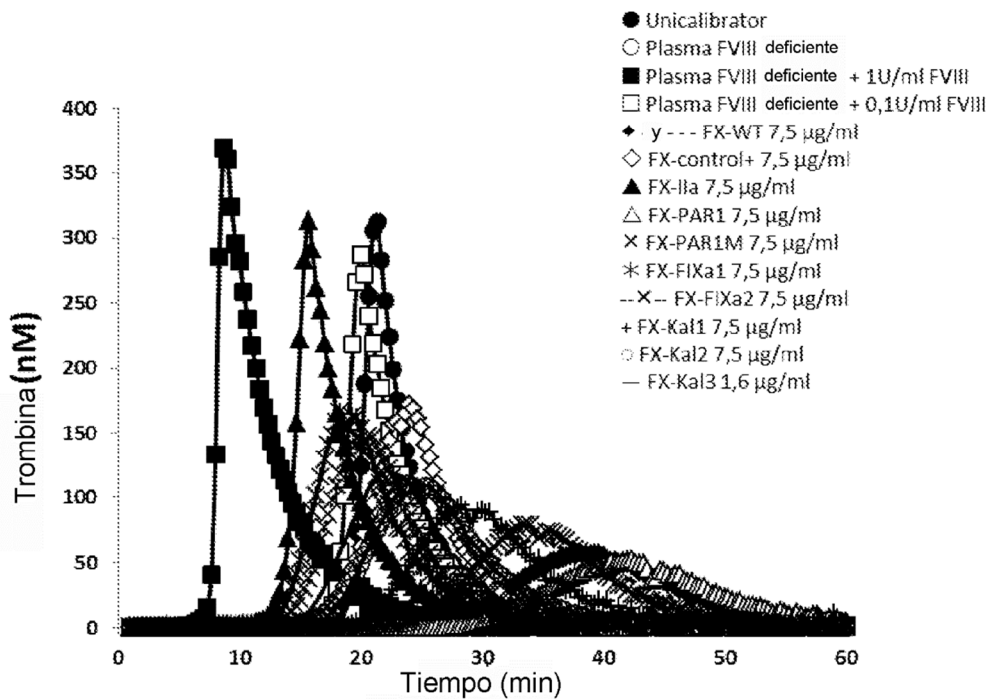


Figura 15

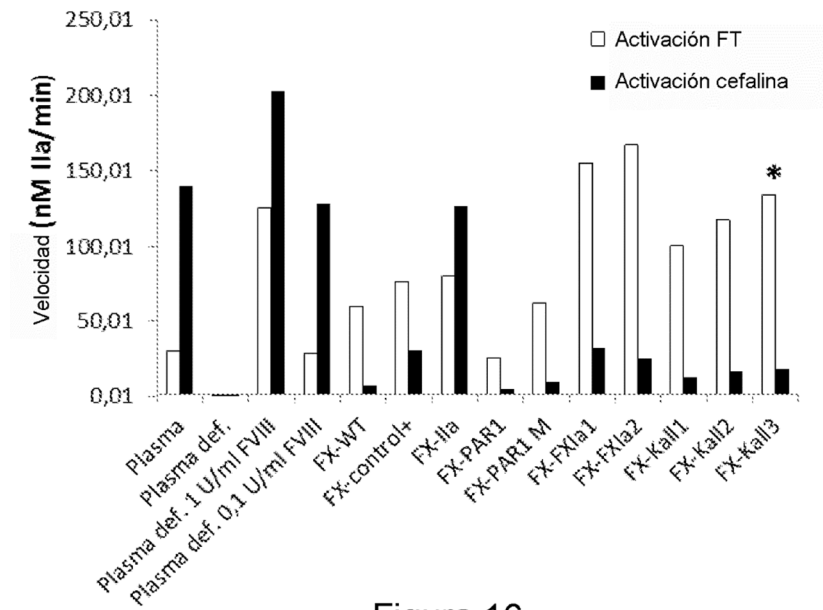


Figura 16

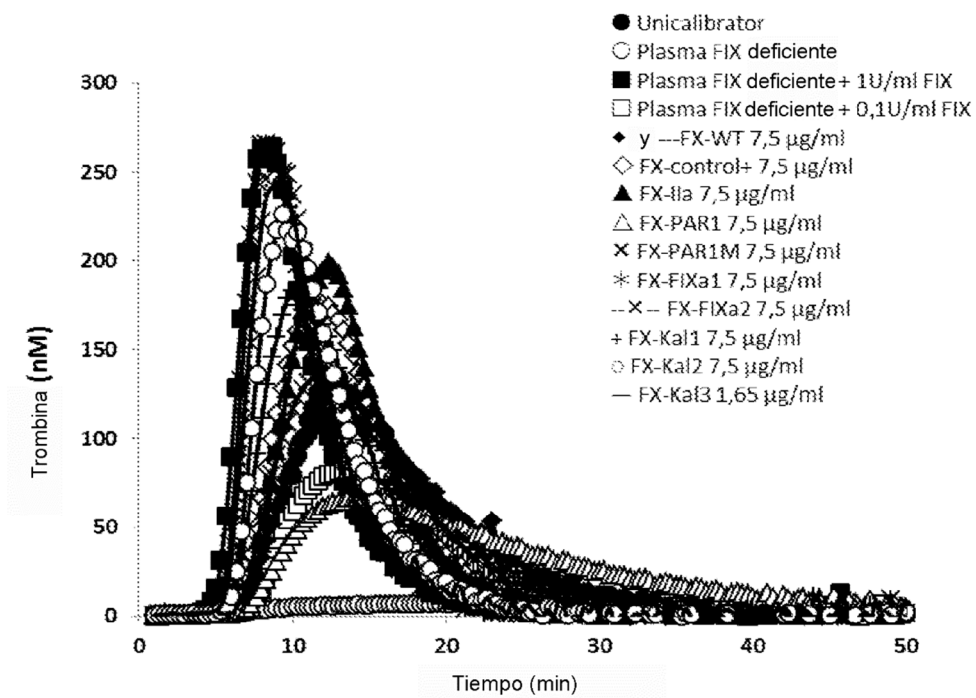


Figura 17

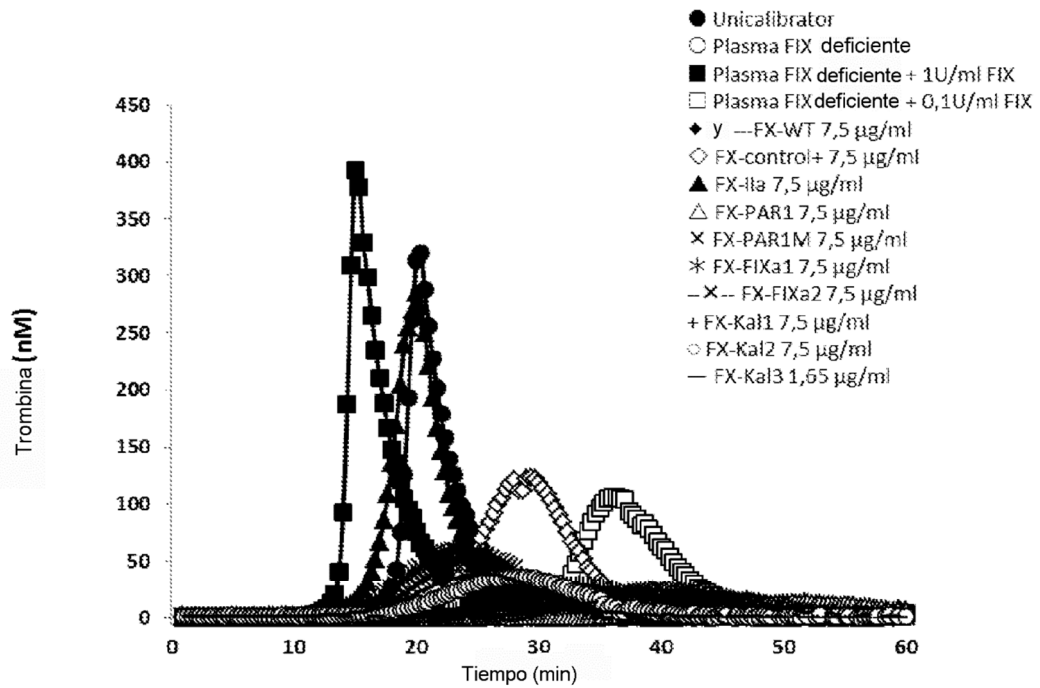


Figura 18

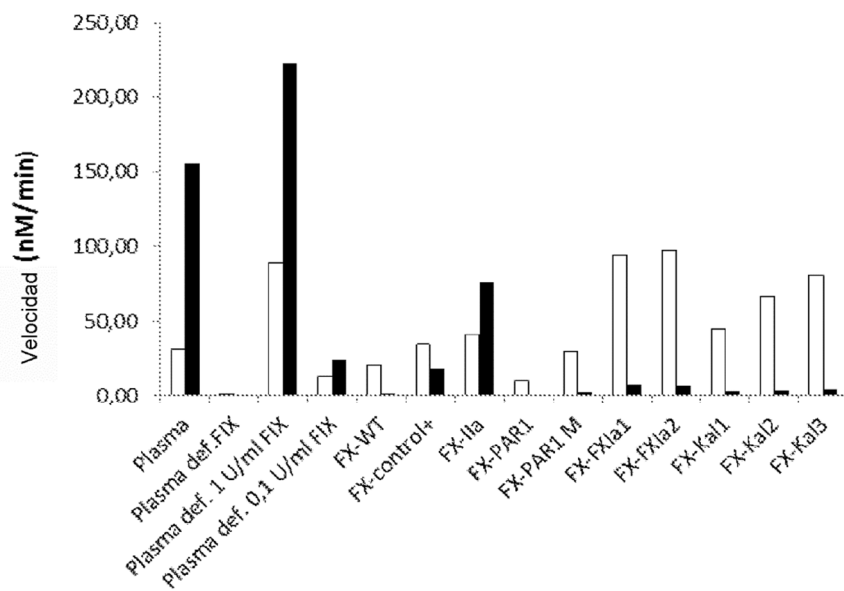


Figura 19

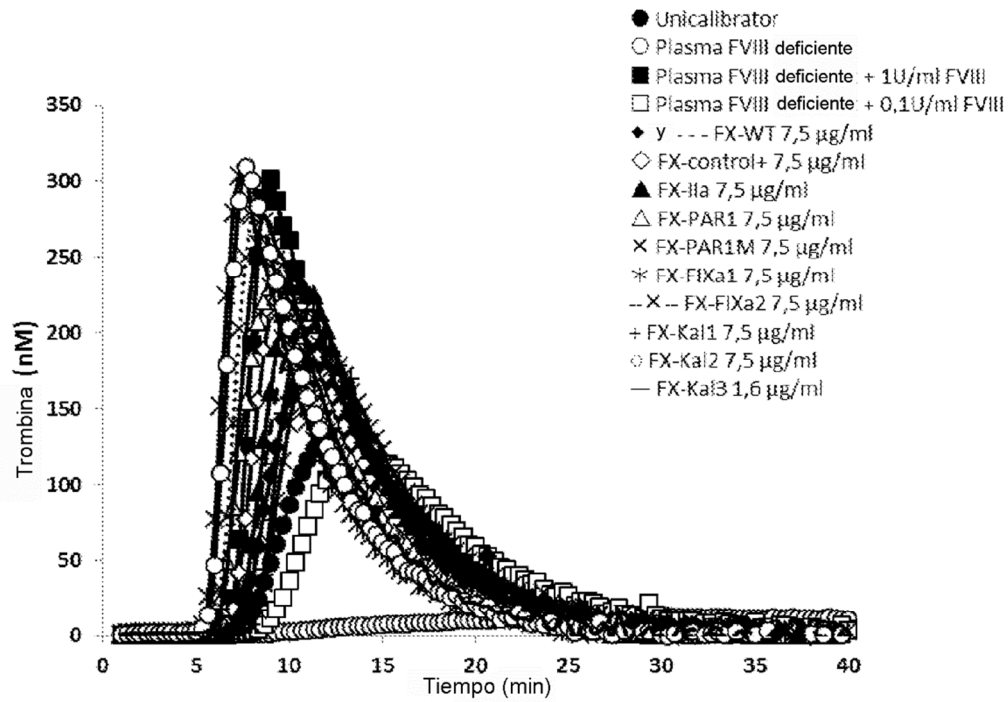


Figura 20

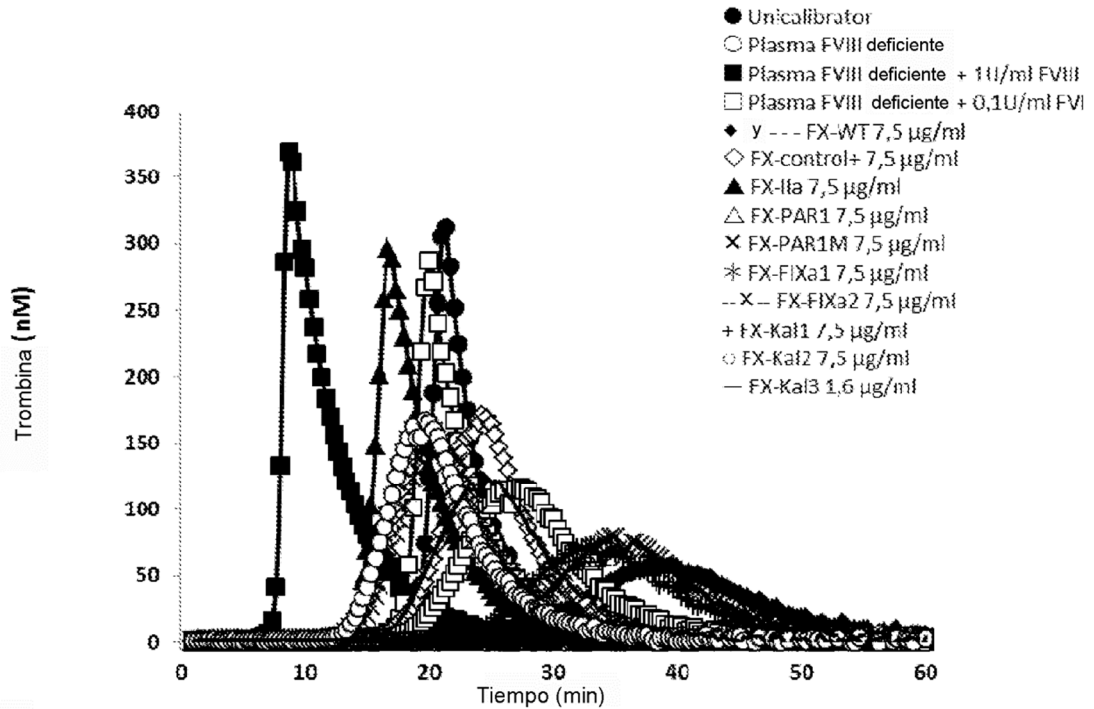


Figura 21

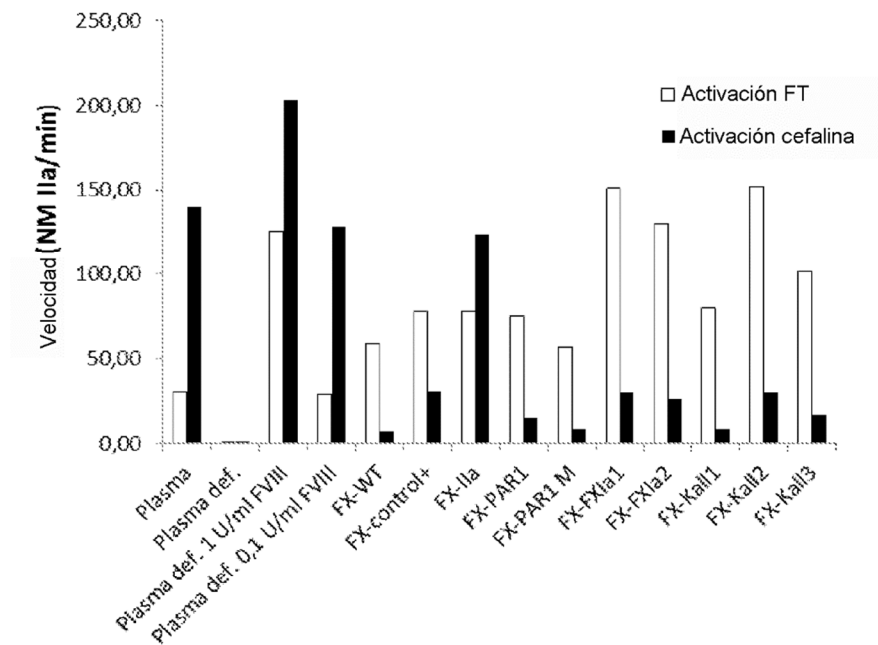


Figura 22

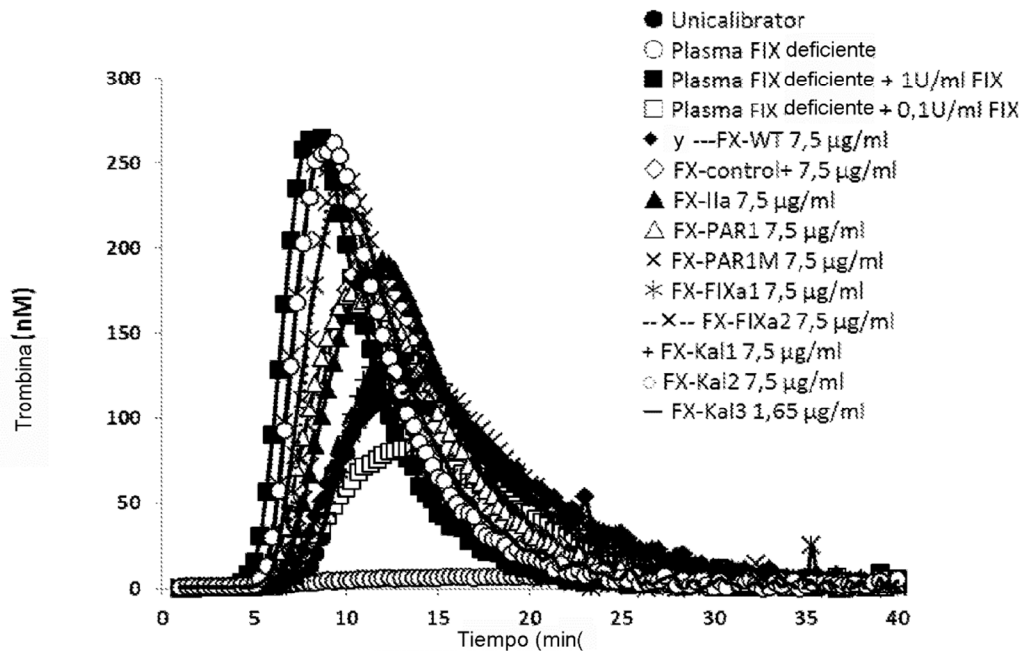


Figura 23

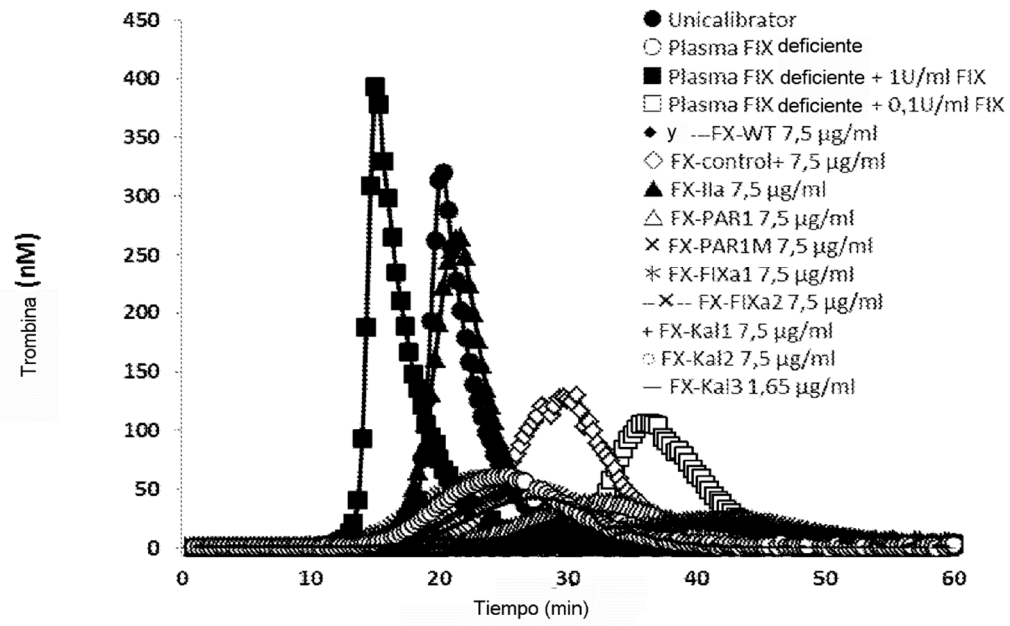


Figura 24

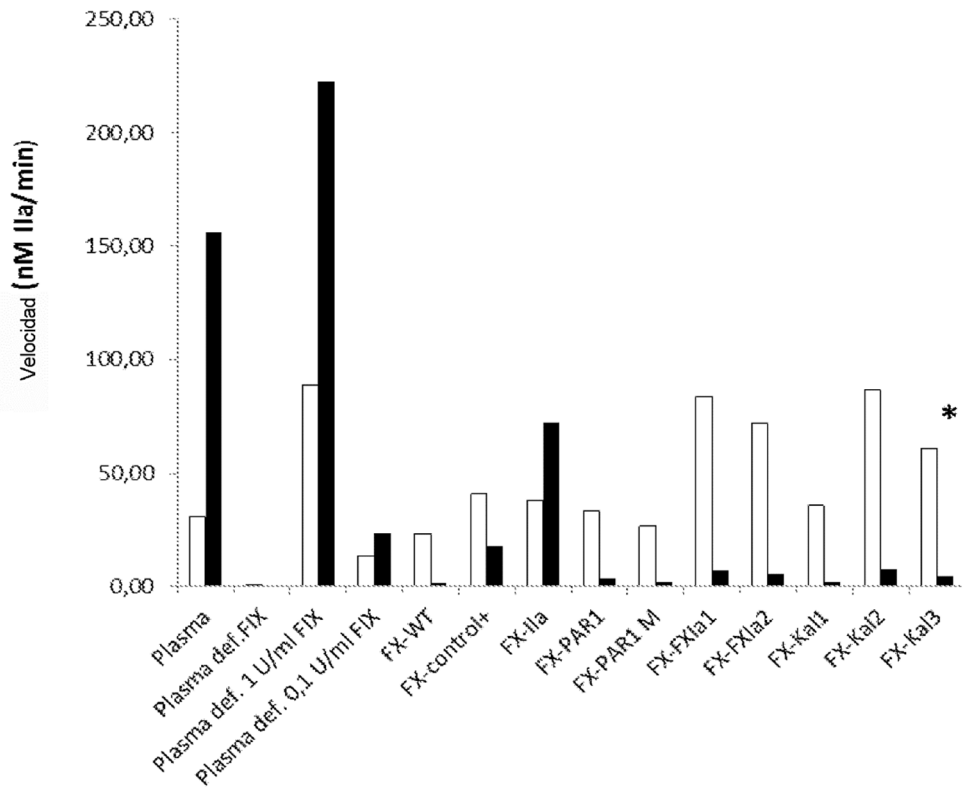


Figura 25