(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 865 488**

(51) Int. CI.:

A61P 1/04	(2006.01)	***A61K 38/00***	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	***A61K 31/713***	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)	***C07K 14/71***	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)	***A61K 39/00***	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	***A61P 29/00***	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)	***A61P 37/06***	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)	***C07K 16/22***	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01)	***C07K 16/28***	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)		
A61K 31/7105	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2015 PCT/CA2015/050862**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16033699**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2015 E 15838150 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2021 EP 3189074**

(54) Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención de la inflamación**

(30) Prioridad:

05.09.2014 US 201462046459 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2021

(73) Titular/es:

RSEM, LIMITED PARTNERSHIP (100.0%)
3, Place Ville Marie, Bureau 12350, Niveau L, No.150
Montréal, Québec H3B 0E7, CA

(72) Inventor/es:

SAPIEHA, PRZEMYSLAW y
BEAULIEU, NORMAND

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

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

Composiciones y métodos para el tratamiento y la prevención de la inflamación

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la inflamación. Más específicamente, la presente invención se refiere a la inhibición de la vía NRP1 para la prevención o el tratamiento de la inflamación.

Antecedentes de la invención

Las respuestas inflamatorias agudas locales son predominantemente beneficiosas y constituyen la primera línea de defensa del organismo contra la infección del huésped. Por el contrario, la inflamación sistémica aguda, tales como en el shock séptico, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad (58). Cuando la inflamación crónica, de bajo grado persiste, puede ser el origen de varias enfermedades sistémicas que van desde la diabetes mellitus tipo II, la artritis, el cáncer, a una serie de afecciones neuroinflamatorias y más.

De todas las citocinas, receptores y otros actores que se cree que contribuyen a los procesos inflamatorios, un paradigma que se ha pasado por alto en gran medida es la influencia de las señales de guía neuronales clásicas y sus receptores. Estos incluyen la semaforina 3A (SEMA3A, por ejemplo, ARNm: NM_006080; y proteína: NP_006071 y la Figura 21) y su receptor Neuropilina-1 (NRP1,por ejemplo, ARNm: NM_001024628; y proteína: NP_001019799, NM_003873 y las Figuras 22 (isoforma 2 o b, secretada) y 26 (isoforma 1). El NRP1 se expresa tanto en células linfoides como mieloides (59, 31). Sin embargo, su papel en la inflamación se desconoce en gran medida y especialmente en el contexto de la producción de citocinas.

Las semaforinas se caracterizaron inicialmente como actores clave en la guía axonal durante la embriogénesis. Ahora está claro que el papel de las semaforinas se extiende más allá de la guía axonal e influye en los sistemas vasculares, el crecimiento tumoral y la respuesta inmunitaria. La familia de las semaforinas cuenta con al menos 21 genes de vertebrados y 8 genes adicionales en invertebrados. Todas las semaforinas contienen un ~dominio SEMA de 500 aminoácidos que se requiere para la señalización. Las semaforinas de clase 3 (tal como la SEMA3A) son los únicos miembros secretados de la familia. La SEMA3A se sintetiza como un homodímero unido por disulfuro y la dimerización es esencial para la señalización.

En las neuronas, la unión de la SEMA3A a su receptor afín Neuropilina-1 (NRP1) provoca colapso citoesquelético a través de plexinas (60); el mecanismo de transducción en las células endoteliales permanece mal definido. El NRP1 tiene la capacidad particular de unirse a dos ligandos estructuralmente diferentes a través de sitios distintos en su dominio extracelular (27-29). Se une no solo a la SEMA3A (46, 47) provocando colapso citoesquelético sino también al $VEGF_{165}$ (28, 29, 47, 61) mejorando la unión al VEGFR2 y aumentando así su potencial angiogénico (62). La evidencia cristalográfica reveló que el $VEGF_{165}$ y la SEMA3A no compiten directamente por el NRP1, sino que pueden unirse simultáneamente a NRP1 en sitios distintos que no se superponen (63). Además, los estudios genéticos muestran que el NRP1 regula claramente los efectos del VEGF y la SEMA3A en el desarrollo neuronal y vascular (64). Finalmente, también se ha encontrado que el NRP1 se une al TGF-β1 y regular su forma latente.

Por esta razón, la solicitud EP 2 497 498 describe el diseño de un modulador de la función de la SEMA3A que comprende un NRP1 soluble de longitud completa para su uso como agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad inmunitaria celular. Mamluk y otros (Angiogenesis (2005) 8:217-227) también describen el posible uso terapéutico de un NRP1 soluble de longitud completa. De hecho, Mamluk *y otros* demuestran que la forma totalmente soluble de origen natural de NRP1 dirigida a la piel mediante el uso de un promotor de queratina 14 revierte el aumento de la inflamación y el edema inducidos por la sobreexpresión transgénica en las reacciones cutáneas de hipersensibilidad de tipo retardado.

El NRP1 es un receptor transmembrana de paso único con un gran dominio extracelular de 860 aminoácidos subdividido en 3 subdominios (a1a2, b1b2 y c) y un dominio intracelular corto de 40 aminoácidos (65). En las neuronas, la unión de la SEMA3A al NRP1 recluta plexinas, que transducen su señal intracelular (60) y provocan el colapso del citoesqueleto. El mecanismo de transducción en las células endoteliales permanece mal definido. El NRP1 se une a la SEMA3A (46, 47) principalmente a través de su dominio a1a2 (pero posiblemente también al b1-) (provocando colapso citoesquelético) y al $VEGF_{165}$ (28, 29, 47, 61) a través de su dominio b1b2 (mejorando la unión al VEGFR2 y aumentando así su potencial angiogénico (62). Por tanto, los niveles elevados de la SEMA3A en la retina isquémica pueden participar en el forzamiento de los neovasos hacia el vítreo al colapsar y desviar las células de la punta que avanzan lejos de la fuente de la señal repelente (21).

El SNC se había considerado durante mucho tiempo un sistema inmunológico privilegiado, pero ahora está claro que el cerebro, la retina y la médula espinal están sujetos a una compleja vigilancia inmunitaria (1, 2). La actividad inmunológica en el SNC depende en gran medida de una respuesta inmunitaria innata y está presente en la salud y aumentada en enfermedades tales como la retinopatía diabética, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer. Esto es evidente en la retina, donde una respuesta inmunitaria intensificada, en gran

parte basada en microglía/macrófagos, se asocia con la progresión de varias enfermedades que amenazan la vista, tales como la retinopatía diabética (RD) (3-5), la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) (6-8) y la retinopatía del prematuro (ROP) (9, 10).

Juntas, estas enfermedades de la retina representan las principales causas de pérdida de la vista en los países industrializados (6, 11, 12).

Muchas de las líneas actuales de tratamientos de enfermedades y afecciones inflamatorias sufren efectos secundarios importantes y perfiles de seguridad deficientes a largo plazo. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de nuevas dianas farmacéuticas y métodos de tratamiento.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han buscado determinar la función del NRP1 residente en mieloide en el contexto de la respuesta inmunitaria innata.

Los presentes inventores han determinado que la SEMA3A, el VEGF y el TGF-β actúan como potentes atrayentes para los fagocitos mononucleares (MP, por ejemplo, microglía y macrófagos) que expresan el receptor NRP1. Se demostró que la inhibición de la señalización de NRP1 en las células inmunitarias innatas da como resultado la protección contra la inflamación y el daño tisular dependiente de MP en una variedad de condiciones que implican la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata, incluidas las retinopatías proliferativas, el choque séptico y la isquemia/accidente cerebrovascular cerebral. Además, los presentes inventores han diseñado varias trampas derivadas de NRP1 solubles que inhiben la señalización de la SEMA3A y han demostrado que la inhibición de la SEMA3A reduce significativamente la respuesta inflamatoria en diversas condiciones.

En consecuencia, se describe la inhibición de la señalización de NRP1 en las células (por ejemplo, NRP1 y sus ligandos) para la prevención o el tratamiento de enfermedades y afecciones inflamatorias que implican hiperactivación (es decir, activación patológica) de la respuesta inmunitaria innata. Los ejemplos no limitantes de tales enfermedades y afecciones incluyen sepsis, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral y diversas retinopatías proliferativas.

Más específicamente, se describe un método para tratar o prevenir la inflamación que comprende inhibir la señalización celular dependiente del NRP1.

Adicionalmente, se describe un método para prevenir o reducir la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata que comprende inhibir la señalización celular dependiente del NRP1. En una modalidad, la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata comprende i) la secreción de IL-1β y TNFα y/o activación/reclutamiento de fagocitos mononucleares (MP).

En una modalidad, la inhibición de la señalización celular dependiente de NRP1 comprende: a) reducir la expresión o actividad del NRP1; y/o b) reducir la expresión o actividad del ligando de NRP1. En una modalidad, el ligando de NRP1 es la SEMA3A, el $VEGF_{165}$ o el TGF-β. En una modalidad particular, el ligando de NRP1 es la SEMA3A.

En una modalidad, reducir la actividad de NRP1 consiste en inhibir la unión de NRP1 al menos a un ligando de NRP1. En una modalidad, inhibir la unión de NRP1 al menos a un ligando de NRP1 comprende administrar un anticuerpo NRP1 (por ejemplo, un anticuerpo anti SEMA3A).

En otra modalidad de los métodos anteriores, reducir la actividad de NRP1 comprende administrar una cantidad eficaz de una trampa NRP1 que comprende un polipéptido NRP1 soluble o un fragmento funcional del mismo. En una modalidad particular, la trampa NRP1 es como se muestra en la Figura 19 o 20.

En una modalidad particular, la trampa NRP1 de la presente invención inhibe la unión de la SEMA3A al NPR-1 pero no inhibe sustancialmente la unión del VEGF al NRP1. La trampa NRP1 de la presente invención comprende los dominios a1, a2 y b1 del NRP1 pero no comprende el subdominio b2 del NRP1. También se describe una trampa que comprende una mutación en el dominio b1 en una posición correspondiente a la tirosina 297 de la secuencia de aminoácidos del NRP1 como se muestra en la Figura 22 que reduce o anula la unión del VEGF a la trampa. Preferentemente, la mutación cambia la tirosina en la posición 297 a una alanina.

También se describe una trampa NRP1 que a) comprende los dominios a1, a2, b1, b2 y c de NRP1; b) comprende los dominios a1, a2, b1 y b2 de NRP1; c) comprende los dominios a1, a2 y b1 de NRP1; d) comprende los dominios a1 y a2 de NRP1; e) comprende el dominio b1, en donde el dominio b1 comprende una mutación en el aminoácido correspondiente a la tirosina 297 de NRP1 que reduce o anula la unión al VEGF; f) comprende el dominio b1, en donde el dominio b1 comprende una mutación en el aminoácido correspondiente a la tirosina 297 de NRP1 que cambia la tirosina a una alanina; g) no comprende el dominio c de NRP1; h) no comprende el dominio b1 de NRP1; i) no comprende los dominios b1 y b2 de NRP1; o j) no comprende los dominios b1, b2 y c de NRP1.

En una modalidad de los métodos anteriores, la inhibición de la expresión o actividad del ligando del NRP1 comprende inhibir específicamente la expresión de la SEMA3A o la unión de la SEMA3A al NRP1. En una modalidad particular, inhibir la unión de la SEMA3A al NRP1 comprende administrar un anticuerpo anti SEMA3A.

En una modalidad particular, el método comprende reducir la expresión de NRP1 mediante la administración de un antisentido del NRP1, shRNA o siRNA.

En otra modalidad, el método comprende reducir la expresión de la SEMA3A mediante la administración de un antisentido de la SEMA3A, shRNA o siRNA.

También se describe un compuesto para la prevención o el tratamiento de la inflamación en donde el compuesto a) reduce la expresión o actividad del NRP1; o b) reduce la expresión o actividad del ligando del NRP1.

También se describe un compuesto para prevenir o reducir la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata, en donde el compuesto a) reduce la expresión o actividad del NRP1; o b) reduce la expresión o actividad del ligando de NRP1.

En una modalidad, el compuesto es: i) un anticuerpo anti SEMA3A; ii) un anticuerpo anti NRP1; iii) una trampa NRP1; iv) Un antisentido de la SEMA3A shRNA o siRNA; o v) Un antisentido del NRP1, shRNA o siRNA. En otra modalidad particular, el compuesto es un anticuerpo anti NRP1 o una trampa NRP1 y dicho compuesto no reduce sustancialmente la unión del VEGF al NRP1.

En una modalidad particular, el compuesto es una trampa NRP1. En una modalidad, la trampa NRP1 es como se muestra en las Figuras 19, 20, 27 y la Tabla 1.

También se describe una trampa NRP1 que comprende: (i) Los aminoácidos 1-856 (preferentemente, 22 a 856) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (ii) los aminoácidos 1 a 583 (preferentemente 22 a 583) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (iii) los aminoácidos 1 a 424 (preferentemente 22-424) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (iv) los aminoácidos 1 a 265 (preferentemente 22 a 265) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (v) los aminoácidos 1 a 430 y 584 a 856 (preferentemente 22-430 y 584-856) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (vi) los aminoácidos 1 a 274 y 584 a 856 (preferentemente 22-274 y 584 a 856) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (vii) los aminoácidos 1 a 430 y 584 (preferentemente 22 a 430 y 584 a 856) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69). En una modalidad particular, las trampas indicadas anteriormente comprenden una o más mutaciones para reducir la unión del VEGF o la SEMA3A como se describió anteriormente.

También se describen composiciones para i) tratar y prevenir la inflamación o ii) para prevenir o reducir la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata, que comprenden uno o más compuestos de la presente invención junto con un portador farmacéutico.

También se describe usar uno o más compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para i) tratar y prevenir la inflamación o ii) para prevenir o reducir la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata.

En un aspecto relacionado, se describe el uso de uno o más compuestos de la presente invención para i) tratar y prevenir la inflamación o ii) para prevenir o reducir la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata.

En una modalidad particular, los métodos, compuestos (por ejemplo, trampas de polipéptido NRP1, ácidos nucleicos que los codifican, vectores, células que comprenden vectores, etc.), composiciones y usos son para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias y afecciones seleccionadas del grupo que consiste en choque séptico, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), inflamación cutánea de la piel, diabetes, uveítis, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), retinopatía del prematuro, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), deterioro cognitivo relacionado con la edad/Enfermedad de Alzheimer o accidente cerebrovascular.

En una modalidad, los métodos, compuestos, composiciones y usos son para tratar o prevenir el choque séptico, la isquemia cerebral o accidente cerebrovascular.

Otros objetos, ventajas y características de la presente invención serán más evidentes después de leer las siguientes descripciones no restrictivas de modalidades específicas de la misma, dadas a manera de ejemplo solamente con referencia a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

En las figuras adjuntas:

La Figura 1 muestra que **NRP1 identifica una población de microglía que se moviliza como consecuencia de una lesión vascular.** (A). Representación esquemática del modelo de ratón de retinopatía inducida por oxígeno (OIR). La primera fase (día 7-12 postnatal (P7-P12)), bajo 75 % de oxígeno, induce vasooblitteración. La segunda fase (aire ambiente) desde el día 12 a 17 postnatal (P7-P17) permite alcanzar la neovascularización prerretiniana máxima. (**B, E** y **H**) muestran gráficos FACS representativos de células (microglía) CD11b+/F4-80+/Gr-1$^-$ en las retinas colectadas en P10 **(B),** P14 **(E)** y P17 **(H)** de ratones WT controles en OIR y Normóxico. (**C, F** y **I**) muestra cambio de veces en el número de microglía retiniana en Normoxia (N) y OIR en P10 **(C),** P14 **(F)** y P17 **(I).** El número de microglía retiniana aumentó significativamente en OIR en todos los puntos analizados (**C, F** y **I**); n = 7-8 (Normoxia, (N)), n = 7-8 (OIR) (total de 28-32 retinas por condición; cada "n" comprende 4 retinas). (**D, G** y **J**) muestran el cambio de veces en el número de MP positivos para el NRP1 en P10 **(D),** P14 **(G)** y P17 **(J).** Se observó un aumento proporcional en el número de microglías positivas a NRP1 en las retinas OIR (**D, G** y **J**); n = 3-5 (Normoxia, (N)), n = 3-5 (OIR) (total de 12-20 retinas por condición; cada "n" se comprende de 4 retinas). **(K). Para** investigar el papel del NRP1 residente en los MP, se generaron ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* que tienen comprometido significativamente la expresión de *NRP1* en la microglía retiniana (n = 3 (WT), n = 4 (LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$*, total de 12-16 retinas por condición). El panel izquierdo muestra el % de MP positivos para NPR-1 en WT (LysM-Cre/NRP1 $^{+/+}$) y los ratones deficientes en NRP1 en sus células mieloides (LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$*) de acuerdo con lo determinado por FACS (panel derecho). **(L, N** y **P),** muestran el análisis FACS en P10 **(L),** P14 **(N)** y P17 **(P)** para cuantificar el número de MP en las retinas de ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* en Normoxia y OIR. **(M, O** y **Q)** muestran el cambio de veces en el número de MP en las retinas de ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* en Normoxia y OIR. El análisis FACS en P10 y P14 durante la fase proliferativa de OIR **(L y N)** revela que el NRP1 residente en los MP es esencial para la infiltración de MP en la retina isquémica como los ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* no mostraron un aumento en el número de células CD11b+/F4-80+/Gr-1$^-$ en OIR en estos puntos de tiempo **(M y O**). En P17, los MP se infiltran independientemente de NRP1 **(P, Q).** n = 7-8 (N), n = 7-9 (OIR) (total de 28-36 retinas por condición; cada "n" comprende 4 retinas). **(R)**muestra un gráfico resumen de la acumulación de MP en la retina durante el transcurso de OIR en ratones WT y LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$*. **(S, T)** son gráficos representativos de FACS que representan que las células Gr1$^-$/CD11b$^+$/F4/80$^+$ expresan niveles altos de CX3CR1 y niveles intermedios/bajos de CD45. Las células CX3CR1 alto y CD45 bajo expresan NRP1 en las retinas de ratones WT **(S)** y no expresan NRP1 en retinas de ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$***(T).** Los datos se expresan como cambio de veces con relación al control ± SEM. *P<0,05, **P<0,001, ***P>0,0001;

La Figura 2 muestra que las células mieloides **NRP1$^+$se localizan en sitios de neovascularización patológica en la retina.** Imágenes confocales de isolectina B4 (tinción de vasos y microglía) y monturas planas retinianas teñidas con NRP1 en P14 con mechones neovasculares en ciernes en ratones WT **(A)** y ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* **(G)** y en P17 con mechones maduros en ratones WT **(D)** y ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* **(J).** Las imágenes de gran aumento revelan la colocalización de microglía NRP1-positiva (IBA1) en ratones WT con ambos mechones nacientes **(B)** y maduros **(E)** como lo confirma la reconstrucción 3D **(C,** D) en ratones WT. **(C, F, I, L)** muestran la reconstrucción 3D del tejido. Las Flechas blancas en **(A,** panel derecho) apuntan a mechones que brotan. Las flechas blancas en **(B y E)** apuntan a MP NRP1$^+$ asociados con mechones. Los ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* tenían menos MP y menos mechones **(G-K).** Para todas las IHC, se muestran imágenes representativas de tres experimentos independientes. Barras de escala **(A, D, G, J):** 100 µm, **(B, E, H, K):** 50 µm;

La Figura 3 muestra que **el ligando de NRP1, la SEMA3A, se induce en pacientes que padecen retinopatía diabética proliferativa.** Angiografías, funduscopías, tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y mapas de retina tridimensionales (3D) obtenidos de pacientes seleccionados para el estudio. Los pacientes de control tenían patologías no vasculares y se compararon con pacientes con retinopatía diabética proliferativa (PDR). Los pacientes con ERM de control muestran signos de daño retiniano no relacionado con la diabetes, tal como **(A, B)** tensión de tracción en la vasculatura (flecha) secundaria a **(C)** tejido fibrótico (flecha blanca), desprendimiento de vítreo posterior (punta de flecha) y abombamiento macular (angiografía y mapa 3D). Las retinas de los pacientes con PDR tienen **(E)** neovascularización (recuadro) con **(D)** microvasos altamente permeables como lo demuestra la fuga de tinte fluorescente (recuadro), **(F)** microaneurismas (flechas insertadas) y **(G)** tejido cicatricial fibroso (flecha), indicativo de retinopatía avanzada. **(H)** Los pacientes con PDR muestran alguna evidencia de edema macular, incluida la formación de cistoide (punta de flecha blanca) debido a la coalescencia focal del líquido extravasado. **(I)** El humor vítreo analizado por ELISA muestra niveles aumentados de la proteína SEMA3A en 5 veces en los pacientes con PDR; n = 17 para controles y 17 con PDR. **(J)** El análisis de transferencia Western de volúmenes iguales de vítreo corrobora el aumento de la SEMA3A (~125 KDa y 95 KDa) en pacientes con PDR con respecto a los controles;

La Figura 4 muestra que **los ligandos de NRP1 se inducen en la capa de células ganglionares de la retina durante la OIR. (A, B)** Se colectaron las retinas de ratones WT y de ratones ko NRP1 deficientes en mieloide (LysM-Cre/Nrp1$^{fl/fl}$) en condiciones normóxicas o en OIR entre P10 y P17 y se analizaron mediante RT-qPCR (los oligonucleótidos usados fueron los descritos en el Ejemplo 11, Tabla 2). *La expresión del ARNm de la SEMA3A* **(A)** se indujo a lo largo de la OIR en las retinas de los ratones WT y LysM-Cre/Nrp1fl/fl mientras el *VEGF* **(B)** fue significativamente menos inducido en los ratones ko (LysM-Cre/Nrp1$^{fl/fl}$) en comparación con las retinas WT (estrellas). Los datos se expresan como un cambio de veces con relación a los respectivos controles normóxicos para cada punto de tiempo ± SEM; n = 4-7; * p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001. **(C)**Se realizó una microdisección por captura con láser (LCM) en ratones P14 con cuidado de seleccionar zonas retinianas avasculares en OIR. **(D,**

E) La RT-qPCR en LCM de las capas retinianas en las zonas avascular en el control y en OIR mostró una inducción del ARNm en la capa de células ganglionares (GCL) en ambos *la SEMA3A* **(D)** y *el VEGF* **(E)** durante las retinas en OIR en comparación con las retinas normóxicas. *El VEGF* también fue inducido en la capa nuclear interna de las retinas en OIR **(E).** Los datos se expresan como un cambio de veces con relación a GCL normóxico ± SEM;

La Figura 5 muestra que los MP **NRP1$^+$ no proliferan en la retina después de una lesión vascular.** Histogramas representativos de FACS de células obtenidas de las retinas CD11b+/F4-80+/Gr-1$^-$ **(A)** y bazos **(B)** colectadas en P14 de ratones WT en OIR (panel derecho) y ratones de control Normóxico (panel izquierdo) inyectados con BrdU en P13. El número de células BrdU + fue considerablemente mayor en los bazos, pero no cambió significativamente entre los ratones OIR y Normóxico **(C).** n = 4 (Normóxico, N), n = 4 (OIR) (total de 16 retinas por condición; cada "n" se compone de 4 retinas). Los datos se expresan como porcentaje de BrdU + Gr-1$^-$/ Células CD11b+/F4-80+ ± SEM;

La Figura 6 muestra que **la SEMA3A y el VEGF son quimio-atractivos para los macrófagos a través de NRP1. (A, B)** Se aislaron macrófagos primarios de ratones WT o ratones ko deficientes en NRP1 de mieloide (LysM-Cre/*Nrp1$^{f/f}$*) y se sometieron a un ensayo de migración Transwell con vehículo, MCP-1 (100 ng/mL), SEMA3A (100 ng/mL) o VEGF (50 ng/mL) añadido a la cámara inferior. Se muestran imágenes representativas de células migradas teñidas con DAPI **(A).** La SEMA3A o el VEGF promovieron la migración de macrófagos en un grado similar al del control positivo MCP-1 **(B).** Para determinar que la SEMA3A y el VEGF estimulaban la quimiotaxis de macrófagos, las células se pretrataron con el inhibidor selectivo de ROCK Y-27632 (100 µg/mL) **(B)** que abolió la quimiotaxis. Los macrófagos de los ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* no respondieron a la SEMA3A o el VEGF pero sí a MCP-1 **(C).** Los datos se expresan como un cambio de veces con relación al control (células no tratadas); n = 6 - 22; ** p <0,01, *** p <0,001. Barras de escala: 100 µm **(A);**

La Figura 7 muestra que los macrófagos**Nrp1$^+$ promueven el crecimiento microvascular en *ex vivo* explantes de coroides. (A)** Cuantificación e imágenes representativas de explantes de coroides aislados de ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{+/+}$* y LysM-Cre*Nrp1$^{f/f}$* (n = 6; p = 0,018). **(B, C)** Imágenes representativas de explantes de coroides de ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{+/+}$* **(B)** y ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* **(C)** después del tratamiento con liposomas con clodronato (para reducir los macrófagos) y la posterior adición de macrófagos exógenos (Ma). **(D, E)** Cuantificación de brotes microvasculares coroideos de LysM-Cre/*Nrp1$^{+/+}$* **(D)** y LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* **(E)** representado en B y C (n = 6, ns: no significativo, * p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001);

La Figura 8 muestra que **la deficiencia de NRP1 residente en mieloides reduce la degeneración vascular y la neovascularización patológica en la retinopatía.** Los ratones tipo salvaje, los ratones LysMCre/*Nrp1$^{+/+}$* y los ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* se sometieron a OIR y se colectaron las retinas en P12 y P17, se montaron en plano y se tiñeron con Isolectina B4. Los ratones LysM-Cre/*Nrp1$^{fl/fl}$* tenían menos vasooblitteración en P12 (# 3 en **A, B**) y áreas avasculares reducidas (# 3 en **C, D**) y neovascularización prerretiniana (# 3 en **E, F**) en P17 en comparación con ratones control WT (# 1) o ratones control LysMCre/*Nrp1$^{+/+}$* (# 2). Los resultados se expresan como porcentaje del área avascular o neovascular versus el área total de la retina; n = 5 - 19. Barras de escala: B&D: 1 mm y F: 500 µm. **p < 0.01, ***p < 0.001;

La Figura 9 muestra que **la administración intravítrea terapéutica de NRP1 soluble reduce la infiltración de MP y la neovascularización patológica en la retinopatía.** Los ratones WT se sometieron a OIR y se inyectaron vía intravítrea en P12 con NRP1 de ratón recombinante soluble (rmNRP1 que comprende los dominios a1, a2, b1, b2 y c, véase también la Figura 19C y 20R) como una trampa para secuestrar ligandos de NRP1 inducidos por OIR. En P14, el análisis FACS reveló una disminución de más del 30 % en el número de MP retinianos en las retinas inyectadas con rmNRP1 **(A).** Los datos se expresan como un cambio de veces con relación al control (retinas inyectadas con vehículo) ± SEM; n = 3 - 4 (total de 12-16 retinas por condición; cada "n" comprende 4 retinas). El tratamiento con rmNRP1 disminuyó eficazmente la neovascularización patológica en P17 en comparación con los ojos inyectados con vehículo **(B, C).** Los resultados se expresan como porcentaje del área neovascular frente a toda el área retiniana; n = 11. Barras de escala: 500 µm. *p < 0,05, **p < 0,01;

La Figura 10 es una representación esquemática de los presentes hallazgos que ilustran que durante las retinopatías isquémicas tal como la de la diabetes, las zonas avasculares de la retina, las neuronas isquémicas y el tejido neural producen ligandos de NRP1 (SEMA3A y VEGF), que a su vez actúan como potentes agentes quimio-atractivos para la microglía proangiogénica. La microglía NRP1 + participa entonces en la patogénesis de la retinopatía proliferativa;

La Figura 11 muestra que **la SEMA3A se regula positivamente en varios órganos durante el choque séptico.** los niveles de ARNm de *la SEMA3A* (paneles izquierdos) y *el VEGF (paneles derechos)* fueron evaluados por qRT-PCR después de sepsis inducida por LPS (15 mg/kg) en ratones. *Los niveles de ARNm de SEMA3A* y *VEGF* se normalizaron con la expresión de β-actina y se determinaron los cambios de veces en los niveles de ARNm a las 0, 6, 12 y 24 horas después de la administración de LPS. **A.** Cambio de veces en *SEMA3A* (panel izquierdo) y *VEGF* (panel derecho) en el cerebro de los ratones. **B.** Cambio de veces en *SEMA3A* (panel izquierdo) y *VEGF* (panel derecho) en los riñones de los ratones. **C.** Cambio de veces en *SEMA3A* (panel izquierdo) y *VEGF* (panel

derecho) en los pulmones de los ratones. **D.** Cambio de veces en *SEMA3A* (panel izquierdo) y *VEGF* (panel derecho) en el hígado de los ratones;

La Figura 12 muestra la **expresión de citocinas después de la sepsis inducida por LPS.** Los niveles de ARNm de TNF-α e IL-1β se evaluaron mediante qRT-PCR después de sepsis inducida por LPS (15 mg/kg) en ratones. Los niveles de ARNm se normalizaron con la expresión de β-actina y se determinaron cambios de veces en los niveles de ARNm a las 0, 6, 12 y 24 horas después de la administración de LPS. **A.** Cambio de veces en TNF-α (panel izquierdo) e IL-1 β (panel derecho) en el cerebro de ratones. **B.** Cambio de veces en TNF-α (panel izquierdo) e IL-1β (panel derecho) en los riñones de los ratones. **C.** Cambio de veces en TNF-α (panel izquierdo) e IL-1β (panel derecho) en los pulmones de los ratones. **D.** Cambio de veces en TNF-α (panel izquierdo) e IL-1β (panel derecho) en el hígado de los ratones;

La Figura 13 muestra que **la SEMA3A induce la secreción de citocinas proinflamatorias en células mieloides a través de NRP1.** Las células mieloides de ratones tipo salvaje y ratones con desactivación génica de NRP1 LyzM/NRP1$^{fl/fl}$) se trataron con SEMA3A (100 ng/nmL) o vehículo e IL-6 **(A),** TNF-α **(B)** e IL-1β (**C**) la secreción de proteínas se analizó mediante Cytometric Bead Array (CBA);

La Figura 14 muestra que **la deficiencia de NRP1 en mieloide reduce la producción de citocinas inflamatorias durante la sepsis *in vivo.*** A ratones con desactivación génica de NRP1 (LyzM/NRP1$^{fl/fl}$) y a ratones de control de tipo salvaje se les administró vehículo o LPS (15 mg/kg) para inducir la sepsis. Se colectaron cerebros e hígados 6 horas después de la inyección de LPS y se extrajo el ARNm. La expresión de TNF-α **(A, C)** e IL-1β (**B,** D) se analizó mediante RT-PCR en tiempo real y los niveles se normalizaron con el nivel de expresión de β-actina;

La Figura 15 muestra que ***in vivo* la inhibición de la actividad de NRP1 previene la degradación de la función de barrera inducida por la sepsis.** A los ratones se les administró i) vehículo, ii) LPS (15 mg/kg); o iii) LPS (15 mg/kg) y una trampa NRP1 (Trampa-1, Figuras 19C y 20R pero sin un dominio FC, NP_032763, 4 ug/0,2 mg/kg, i.v.). La permeabilidad vascular en el cerebro **(A),** riñón **(B)** e hígado **(C)** se evaluó luego mediante el uso de un ensayo de permeabilidad con Azul de Evans (EBP);

La Figura 16 muestra que ***in vivo* la inhibición de la actividad de NRP1 protege contra la sepsis. (A)** Tasa de supervivencia de los ratones de control a los que se les administró i) una dosis alta de LPS (ip, 25 mg/kg); o ii) una trampa NRP1 (i.v., 0,2 mg/kg de Trampa-1, Figuras 19C y 20R pero sin un dominio FC, NP_032763) seguida de una dosis alta de LPS (i.p., 25 mg/kg). **(B)** Comparación de la tasa de supervivencia entre ratones con desactivación génica de NRP1 residentes en mieloide (LyzM/NRP1$^{fl/fl}$) y ratones de control a los que se administró una dosis alta de LPS (i.p., 25 mg/kg);

La Figura 17 muestra **que la administración de trampa derivada de NRP1 o deficiencia mieloide en NRP1 reduce la producción de citocinas inflamatorias en el choque séptico.** A los ratones de tipo salvaje se les administró i) vehículo (n = 3), ii) LPS (15 mg/kg, n = 3) o iii) LPS y una trampa NRP1 (Trampa-1, Figuras 19C y 20R pero sin un dominio FC, NP_032763). Ratones con células mieloides deficientes en NRP1 (LyzM-Cre/Nrp$^{fl/fl}$) se les administró LPS (15 mg/kg, n = 3). Se colectaron cerebros 6 horas después de la inyección de LPS y la producción de TNF-α **(A)** e IL-6 **(B)** fue medida;

La Figura 18 muestra que **la administración de trampa derivada de NRP1 protege contra el accidente cerebrovascular isquémico.** Los ratones se sometieron a oclusión transitoria de la arteria cerebral media (MCAO) y se les administró vehículo o trampa NRP1 y se midió el tamaño del infarto (accidente cerebrovascular) en secciones cerebrales coronales teñidas con violeta de cresilo. El área sin teñir corresponde al área dañada. **(A),** Secciones cerebrales coronales de ratones MCAO tratados con vehículo. **(B)** Secciones cerebrales coronales de ratones MCAO tratados con NRP1 Trampa-1 (véanse las Figuras 19C y 20R pero sin un dominio FC, NP_032763). **(C)** Representación esquemática del tamaño medio del infarto en ratones tratados con vehículo o trampa NRP1 después de MCAO. **(D)** Deterioro neurológico (neuroscore) de ratones tratados con vehículo o trampa NRP1 1h después de MCAO. **(E)** Deterioro neurológico (neuroscore) de ratones tratados con vehículo o trampa NRP1 24 h después de MCAO;

La Figura 19 muestra un **representación esquemática de la proteína NRP1 y modalidades de trampas NRP1 de la presente invención. (A).** Representación de WT NRP1 que muestra el dominio de unión a la SEMA3A (principalmente a1 a2 con una pequeña contribución de b1 y el dominio de unión al VEGF (b1b2). El dominio c es el dominio MEM que se cree que contribuye a la dimerización de NRP a otros correceptores. **(B-E)** representaciones esquemáticas de trampas NRP1 derivadas de humano **(C)** y trampas NRP1 derivadas de ratón;

La Figura 20 muestra las secuencias de proteínas y ácidos nucleicos **de las trampas NRP1 representadas en las Figuras 19B y C. (A)** secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 114) y nucleótidos (SEQ ID NO: 2) de Trampa 1/TrappeA-NRP1 completo-FC; **(B)** secuencia de aminoácidos de Trampa 2-NRP1-FC- Δ c- (SEQ ID NO: 115); **(C)** secuencia de nucleótidos de Trampa 2- NRP1-FC- Δ c- (SEQ ID NO: 4); **(D)** secuencia de aminoácidos de Trampa 3- NRP1-FC-Δ b2c- (SEQ ID NO: 116); **(E).** secuencia de nucleótidos de Trampa 3- NRP1-FC-Δ b2c (SEQ ID NO: 6); **(F)** secuencia de aminoácidos de Trampa 4- NRP1-FC- Δb1 b2c- (SEQ ID NO: 117); **(G)** secuencia de

nucleótidos de Trampa 4- NRP1-FC- Δb1 b2c (SEQ ID NO: 8); **(H)** secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 118) y nucleótidos (SEQ ID NO: 10) de Trampa 5/Trampa I- NRP1-FC Δ c- corta; **(I)** secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 119) y nucleótidos (SEQ ID NO: 12) de Trampa 6/Trampa D-NRP1-FC Δ b2c-corta; **(J)** secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 120) y nucleótidos (SEQ ID NO: 14) de Trampa 7/Trampa C-NRP1-FC Δ b1b2c-corta; **(K)** secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 121) y nucleótidos (SEQ ID NO: 16) de Trampa 8/TrampaJ-NRP1 completo-FC-VEGF bajo; **(L)** secuencia de aminoácidos de Trampa 9- NRP1-FC-Δ c-VEGF bajo (SEQ ID NO: 122); **(M)** secuencia de nucleótidos de Trampa 9- NRP1-FC-Δ c-VEGF bajo (SEQ ID NO: 18); **(N)** secuencia de aminoácidos de Trampa 10-NRP1-FC-Δ b2c-VEGF bajo (SEQ ID NO: 123); (**O**) secuencia de nucleótidos de Trampa 10-NRP1-FC-Δ b2c-VEGF bajo (SEQ ID NO: 20); **(P)** secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 124) y nucleótidos (SEQ ID NO: 22) de Trampa 11/TrampaL-NRP1-FC-Δ c-VEGF bajo-corto; **(Q)** secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 125) y nucleótidos (SEQ ID NO: 24) de Trampa 12/TrampaK-NRP1-FC-Δb2 c-VEGF bajo-corto. **(R)** Secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 126) y nucleótidos (SEQ ID NO: 26) de Trampa 1 de ratón-Nrp1 completo-mFC. **(S)** Secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 127) y nucleótidos (SEQ ID NO: 28) de Trampa 2 de ratón-Nrp1-mFC Δ c-corto. **(T)** Secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 128) y nucleótidos (SEQ ID NO: 30) de Trampa 3 de ratón-Nrp1-FC Δ b2c-corto;

La Figura 21 muestra la **secuencia de la proteína precursora de la SEMA3A humana** (SEQ ID NO: 31). Esta secuencia se procesa adicionalmente en forma madura. Los residuos 1-20 corresponden al péptido señal;

La Figura 22 muestra **la secuencia de la proteína del receptor Neuropilina-1 humana soluble (NRP1)** (por ejemplo, núm. de acceso GenBank AAH07737.1-SEQ ID NO: 65). Se muestran los dominios a1, a2, b1, b2 y c. El dominio a1 consiste en los aminoácidos 23-148; el dominio a2 consiste en los aminoácidos 149-270; el dominio b1 consiste en los aminoácidos 271-428; el dominio b2 consiste en los aminoácidos 429-590 y el dominio c consiste en los aminoácidos 591-609;

La Figura 23 muestra que **las trampas SEMA3A aceleran la regeneración vascular y reducen la angiogénesis patológica** en retinas de ratones isquémicos en un modelo de retinopatía inducida por oxígeno. (A) Representación esquemática del modelo de ratón de retinopatía inducida por oxígeno (OIR) que muestra las cuatro etapas principales de la retinopatía, es decir, normoxia, pérdida de vasos/vaso-obliteración, proliferación/neovascularización y regresión neovascular (NV). (B) Porcentaje medio (%) del área avascular (con relación a el vehículo) en P17 después de la inyección intravítrea de Trampa G o Trampa M marcada con histidina (Trampa G-HIS (SEQ ID NO: 38) y Trampa M-HIS (SEQ ID NO: 42)). Se muestran fotografías de retinas representativas que muestran el área avascular para cada grupo. (C) Porcentaje medio de área neovascular (con relación al vehículo) en P17 después de la inyección intravítrea de Trampa G y Trampa M. marcadas con histidina Se muestran fotografías de retinas representativas que muestran el área neovascular para cada grupo. * p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001. n = 8-13 animales/grupo;

La Figura 24 muestra que **la trampa de la SEMA3A previene la fuga vascular y el edema en las retinas diabéticas.** (A). Niveles de glucosa en sangre de los ratones antes del tratamiento con estreptozotocina (STZ) (semana 0) y 3 semanas después del tratamiento con STZ (estado diabético). (B). Ensayo de permeabilidad retiniana con Azul de Evans (medido en la semana 8) en las retinas de ratones inyectadas vía intravítrea con 0,5 ug/mL de la Trampa G, Trampa M u 80 µg (1 uL) de anticuerpo anti-$VEGF_{164}$ (AF-493-NA, R&D) a las 6 y 7 semanas después de la administración de STZ. (C) Ensayo de permeabilidad retiniana con Azul de Evans (medido en la semana 14) en retinas de ratones inyectadas vía intravítrea con 0,5 ug/mL de Trampa G o Trampa M o anticuerpo anti-$VEGF_{164}$ (AF-493-NA, Novus Biologicals) a las 12 y 13 semanas después del tratamiento con STZ. * p <0,05, n = 4, de 12 animales;

La Figura 25 muestra que **la trampa derivada de NRP1 (anti SEMA3A y anti VEGF) reduce la neovascularización coroidea** en un modelo de degeneración macular relacionada con la edad (AMD) (A). Representación esquemática del método usado para inducir la neovascularización coroidea en ojos de ratones. (B) Neovascularización coroidea el día 14 después de la quema del láser (área media de FITC/Lectina perfundida). Los ojos de los ratones se inyectaron vía intravítrea con Trampa G justo después de la quema con láser:

La Figura 26 muestra **una alineación entre rata** (núm. de acceso EDL96784, NP_659566), **humana** (SEQ ID NO: 68, núm. de acceso NM003873) **y de ratón** (SEQ ID NO: 67, núm. de acceso NP_032763) junto con una secuencia consenso de NRP1 (SEQ ID NO: 69). Se identifican el dominio señal de NRP1 (aminoácidos 1-21), y los dominios de unión a la SEMA3A a1 (aminoácidos 22-148, SEQ ID NO: 78), a2 (aminoácidos 149-175, SEQ ID NO: 79), dominios de unión a VEGF b1 (aminoácidos 276-428, SEQ ID NO: 80) y b2 (aminoácidos 429-589, SEQ ID NO: 81), dominio c (aminoácidos 590-859, SEQ ID NO: 82), dominio transmembrana (aminoácidos 860-883, SEQ ID NO: 77) y el dominio citoplásmico (aminoácidos 884-923); y

La Figura 27 muestra alineamientos de secuencias de proteínas entre trampas ilustrativas de la presente invención mostradas en la Figura 19 pero sin ninguna etiqueta de histidina o FC. (A). alineación de secuencias de proteínas entre trampas ilustrativas pero que carecen de los dominios de purificación de la etiqueta 6XHis (G (SEQ ID NO: 100), R (SEQ ID NO: 101), Z (SEQ ID NO: 102), AB (SEQ ID NO: 103), AC (SEQ ID NO: 104), O (SEQ ID NO: 105), Q (SEQ ID NO: 106), M (SEQ ID NO: 107), P (SEQ ID NO: 108), N (SEQ ID NO: 109), W (SEQID NO: 110),

X (SEQ ID NO: 111) e Y (SEQ ID NO: 112)) de la presente invención que comprende un dominio de purificación de etiqueta 6X His. (B) alineación de secuencias de proteínas entre trampas ilustrativas de la presente invención pero que carecen del dominio FC ((A (SEQ ID NO: 100), I (SEQ ID NO: 105), D (SEQ ID NO: 107), C (SEQ ID NO:109), J (SEQ ID NO: 101), L (SEQ ID NO: 106), K (SEQ ID NO: 108), S (SEQ ID NO: 113), U (SEQ ID NO: 111), V (SEQ ID NO: 112)).

Descripción de las modalidades ilustrativas

Los presentes inventores han identificado un subconjunto de fagocitos mononucleares (MP) que responde a señales quimiotácticas locales tales como SEMA3A que se conservan entre neuronas centrales, vasos y células inmunitarias. Se demostró que los MP que expresan NRP1 ingresan al sitio de la lesión y contribuyen al (i) daño tisular y/o (ii) activación patológica de la respuesta inmunitaria innata en modelos de afecciones inflamatorias que incluyen diversas formas de retinopatías inflamatorias, proliferativas (por ejemplo, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía del prematuro y degeneración macular asociada a la edad), choque séptico e isquemia cerebral/accidente cerebrovascular.

Los inventores demostraron que las neuronas retinianas estresadas y el tejido neural tienen la capacidad inherente de modular la respuesta inmunitaria innata local a través de agentes quimiotácticos no convencionales. Se descubrió que el NRP1 en la microglía es un potente receptor quimioatractivo para la SEMA3A y el VEGF, y la inhibición de la señalización de NRP1 en células inmunitarias innatas (por ejemplo, usando trampas derivadas de NRP1 o anticuerpos anti NRP1 o anti SEMA3A) dio como resultado protección contra la inflamación y el daño tisular inducido por MP.

Se demostró que los pacientes que padecían retinopatía diabética proliferativa (PDR) en etapa tardía producían niveles elevados de SEMA3A que, de manera contraria a la intuición, actúa como un atrayente potente para MP positivos a Neuropilina-1 (NRP1). Estos MP proangiogénicos se reclutan selectivamente en sitios de neovascularización patológica en respuesta a la SEMA3A producida localmente, así como también al VEGF y el TGF-β. Además, se demostró que la SEMA3A se regula positivamente en varios órganos durante el choque séptico e induce la secreción de citocinas inflamatorias por MP. La inhibición de NRP1 también redujo la producción de citocinas proinflamatorias en la sepsis.

Finalmente, se demostró que los MP positivos para NRP1 desempeñan un papel fundamental en la progresión de la enfermedad inflamatoria. Se demostró que la inhibición/abrogación de la actividad de NRP1 dependiente de mieloide protege contra la enfermedad retiniana neovascular (degeneración vascular y neovascularización patológica), choque séptico y daños neurales secundarios a isquemia cerebral/accidente cerebrovascular.

Juntos, estos hallazgos subrayan el papel de los MP positivos para NRP1 y sus ligandos en la inflamación (y en particular en la neuroinflamación) y demuestran el beneficio terapéutico de inhibir la señalización de las células dependiente de NRP1 para limitar la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata (por ejemplo, daño tisular en el sitio de lesión por reclutamiento de microglía/macrófagos y/o inducción de la producción y/o secreción de citocinas proinflamatorias y/o fuga/edema vascular). Los presentes hallazgos encuentran aplicaciones en la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones caracterizadas por inflamación sostenida (por ejemplo, crónica, persistente) o excesiva/patológica que involucra el reclutamiento de MP y la producción y secreción de citocinas proinflamatorias, tales como choque séptico, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), inflamación cutánea de la piel, diabetes, uveítis y afecciones neuroinflamatorias tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), retinopatía del prematuro, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), deterioro cognitivo relacionado con la edad/enfermedad de Alzheimer y accidente cerebrovascular.

Inhibición de la actividad celular mediada por NRP1

Los presentes inventores han descubierto que inhibiendo la señalización celular dependiente de NRP1 (y en particular la señalización celular mediada por la SEMA3A), es posible proteger (prevenir o tratar) enfermedades y afecciones inflamatorias tales como las que implican la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata. En particular, la inhibición de la señalización celular mediada por NRP1 reduce el reclutamiento no deseado (patológico) de fagocitos mononucleares (MP, por ejemplo, microglía, macrófagos) y la producción/secreción de citocinas proinflamatorias que contribuyen al daño tisular (por ejemplo, aumento de la degeneración vascular, neovascularización patológica, muerte celular o daños celulares), inflamación y edema.

Por tanto, en un aspecto, la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir la inflamación que comprende inhibir la señalización celular dependiente de NRP1. En un aspecto particular, la inflamación es neuroinflamación.

Como se usa en el presente documento, el término "inflamación" significa una enfermedad o afección que implica la activación de la respuesta inmunitaria innata que comprende i) el reclutamiento de fagocitos mononucleares (por ejemplo, microglía o macrófagos) que expresan el receptor NRP1 en el sitio de inflamación o lesión; y/o ii) la producción/secreción dependiente de NRP1 de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1β, TNF-α, IL-6). Los signos clásicos de inflamación aguda son dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón y pérdida de función. La inflamación puede

clasificarse como aguda o *crónico. La inflamación aguda* es la respuesta inicial del cuerpo a los estímulos dañinos y se logra mediante el aumento del movimiento de plasma y leucocitos (especialmente granulocitos) desde la sangre hacia los tejidos lesionados. Una cascada de eventos bioquímicos propaga y madura la respuesta inflamatoria, involucrando el sistema vascular local, el sistema inmunológico y varias células dentro del tejido lesionado. La inflamación prolongada (sostenida), conocida como *inflamación crónica,* genera un cambio progresivo en el tipo de células presentes en el sitio de la inflamación y se caracteriza por la destrucción y curación simultáneas del tejido del proceso inflamatorio. Los ejemplos no limitantes de afecciones inflamatorias que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen choque séptico, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), inflamación cutánea de la piel, diabetes, uveítis y afecciones neuroinflamatorias tales como retinopatía diabética (que incluye retinopatía diabética proliferativa (PDR), degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), retinopatía del prematuro, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), deterioro cognitivo relacionado con la edad/enfermedad de Alzheimer y accidente cerebrovascular.

En una modalidad particular, la enfermedad o afección inflamatoria no es una retinopatía. En otra modalidad, la enfermedad o afección inflamatoria no es retinopatía diabética. En otra modalidad, la enfermedad o afección inflamatoria no es un edema macular. En otra modalidad, la enfermedad o afección inflamatoria no es edema macular diabético.

En un aspecto relacionado, la presente descripción se refiere a un método para inhibir la hiperactivación (o activación patológica) de la respuesta inmunitaria innata que comprende inhibir la señalización celular dependiente de NRP1. Tal hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata se asocia típicamente con la activación aguda o crónica de cualquier población celular dada del sistema inmunitario (innata y adaptativa, por ejemplo, reclutamiento de células mononucleares en el órgano/tejido) más allá de los niveles requeridos para mantener la homeostasis tisular. Esto a menudo se acompaña de una mayor producción de citocinas (por ejemplo, TNF-alfa, IL-6), mayor permeabilidad vascular y puede resultar en una función tisular comprometida.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir la degeneración vascular que comprende inhibir la señalización celular dependiente de NRP1.

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir la neovascularización patológica que comprende inhibir la señalización celular dependiente de NRP1.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir el choque séptico que comprende inhibir la señalización celular dependiente de NRP1.

En otro aspecto más, la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir daños neurales secundarios a isquemia cerebral/accidente cerebrovascular que comprende inhibir la señalización celular dependiente de NRP1.

Debido a que la señalización celular mediada por NRP1 (por ejemplo, el reclutamiento de MP y la producción/secreción de citocinas proinflamatorias) depende de la unión de NRP1 a sus ligandos (por ejemplo, SEMA3A, VEGF y/o TGF-β), la inhibición de la señalización celular mediada por NRP1 puede lograrse de al menos dos formas: i) dirigiendo la expresión o actividad de NRP1 directamente (mediante el uso de anticuerpos anti-NRP1, trampas derivadas de NRP1 o similares); o ii) dirigiendo la expresión o actividad de uno o más de sus ligandos (por ejemplo, SEMA3A, VEGF y/o TGF-β).

En modalidades, los métodos anteriores comprenden inhibir preferencial o específicamente la señalización celular mediada por SEMA3A. "Inhibidor preferencial" significa que el nivel de inhibición de la señalización celular mediada por SEMA3A es mayor que el de otros ligandos de NRP1 (por ejemplo, VEGF165 y TGF-beta). En ciertos aspectos, los métodos de la presente descripción sustancialmente no reducen o inhiben la señalización celular mediada por VEGF (por ejemplo, VEGF165) y/o TGF-beta que se produce a través de la interacción con NRP1. Las trampas NRP1 de la presente invención "se unen preferentemente" a un ligando sobre los demás (por ejemplo, se unen preferentemente a SEMA3A sobre VEGF). Tal interacción preferencial puede determinarse midiendo la constante de disociación (Kd) para cada ligando. En las modalidades, la interacción para un ligando (por ejemplo, SEMA3A) sobre los otros (por ejemplo, VEGF) es al menos 1,5; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 28, 20, 22, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 veces mayor o más. En modalidades, la Kd (por ejemplo, en nM) para un ligando es al menos 1,5; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 28, 20, 22, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 80, 100, 200, 300, 400, 500, 1000 veces más pequeña que la Kd para uno o más de los otros ligandos (por ejemplo, VEGF).

En una modalidad, los métodos de la presente descripción comprenden la administración a un sujeto que probablemente sufra inflamación (por ejemplo, que probablemente sufra una enfermedad o afección inflamatoria). En otra modalidad, los métodos de la presente descripción comprenden la administración a un sujeto diagnosticado de inflamación (por ejemplo, que probablemente sufra una enfermedad o afección inflamatoria). En una modalidad, el sujeto es un mamífero, preferentemente, un ser humano.

Trampas NRP1

La inhibición de la señalización celular mediada por NRP1 puede lograrse mediante el uso de trampas NRP1 de la presente invención. Como se usa en el presente documento, los términos "trampa NRP1" o "trampa de polipéptido NRP1" abarcan polipéptido NRP1 soluble de origen natural (por ejemplo, tal como la isoforma b secretada por NRP1 Figura 22, SEQ ID NO: 65)) y sintético (por ejemplo, producido de forma recombinante) trampas de polipéptido NRP1 que incluyen cualquier fragmento soluble funcional de NRP1 (por ejemplo, isoforma 1 o 2 de NRP1) o cualquier variante funcional de NRP1 que compita con NRP1 endógena por la unión al ligando. En una modalidad, las trampas NRP1 no existen en la naturaleza (es decir, no se producen naturalmente) pero se "derivan" de polipéptidos NRP1 naturales (es decir, son sintéticas; por ejemplo, trampas NRP1 que comprenden el dominio extracelular de la isoforma 1 de NRP1 o una fragmento o variante del mismo). Las trampas NRP1 comprenden inicialmente un péptido señal en su extremo N-terminal (por ejemplo, los aminoácidos 1-21 (SEQ ID NO: 70) de NRP1 mostrados en la Figura 26 (por ejemplo, SEQ ID NO: 69) que se escinde tras la secreción por las células. En consecuencia, las trampas de polipéptido NRP1 carecen de los aminoácidos 1-21 cuando se administran como polipéptidos purificados o cuando se preparan como composiciones farmacéuticas que comprenden una forma purificada o sustancialmente pura. Los ácidos nucleicos que codifican las trampas NRP1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 34, 32, 34, 36, 39, 41, 43, 45, 47, etc. Véase también la Tabla 1) comprenden una secuencia de polinucleótidos en 5' que codifica un péptido señal (primeros 63 nucleótidos que codifican los primeros 21 aminoácidos en el extremo N-terminal) que permitirá a la trampa NRP1 ser sintetizada y secretada por las células. En una modalidad particular, el péptido señal corresponde a los primeros 20 aminoácidos del polipéptido NRP1 que se muestra en SEQ ID NO: 65 (Figura 22) o SEQ ID NO: 69 (Figure 26). Las trampas de NRP1 abarcan variantes funcionales de polipéptidos NRP1 de "tipo salvaje" correspondientes o fragmentos de los mismos (por ejemplo, variaciones polimórficas que se encuentran naturalmente en la población).

Las trampas de NRP1 pueden comprender o no dominios polipeptídicos adicionales (por ejemplo, dominios de purificación). En la Figura 27 se muestran trampas ilustrativas que carecen de dominios de purificación y que comprenden solo secuencias derivadas de NRP1. Los ejemplos no limitantes de trampas NRP1 que pueden usarse se dan en las Figuras 19BE, Figura 20, Figura 27 y se enumeran en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1: Trampas ilustrativas derivadas de NRP1 que se han preparado.

Trampa	Descripción	SEQ ID NO. (aa y nts)
Trampa 1/A	NRP1 de dominio extracelular "completo" humano	SEQ ID NO: 1, 2,
	(correspondiente a los aminoácidos 22 a 856 de las secuencias de NRP1 que se muestran en la Figura 26)-FC	100 (aa sin FC, incluye SP)
Trampa 2	Humano, NRP1-FC-Δc (enlazador de 275 aa)	SEQ ID NO: 3, 4
Trampa 3	Humano, NRP1-FC-Δb2c (enlazador de 434 aa)	SEQ ID NO: 5, 6
Trampa 4	Humano, NRP1-FC-Δb1b2c (enlazador 593 aa)	SEQ ID NO: 7, 8
Trampa 5/Trampa I	Humano, NRP1-FC-Δc-corto	SEQ ID NO: 9, 10, 105 (aa, sin FC, incluye SP)
Trampa 6/Trampa D	Humano, NRP1-FC-Δb2c-corto	SEQ ID NO: 11, 12, 107, (aa, sin FC, incluye SP)
Trampa 7/Trampa C	Humano, NRP1-FC-Δb1b2c-corto	SEQ ID NO: 13, 14 109, (aa, sin FC, incluye SP)
Trampa 8/Trampa J	Humano, dominio extracelular "completo" NRP1-FC-VEGF bajo (mutación Y297A)	SEQ ID NO: 15, 16, 101 (aa, sin FC, incluye SP)
Trampa 9	Humano, NRP1-FC-Δc-VEGF bajo (mutación Y297A, enlazador 275 aa)	SEQ ID NO: 17, 18
Trampa 10	Humano, NRP1-FC-Δb2c-VEGF bajo (mutación Y297A, enlazador 434 aa)	SEQ ID NO: 19, 20
Trampa 11/Trampa L	Humano, NRP1-FC-Δc-VEGF bajo-corto (mutación Y297A)	SEQ ID NO: 21, 22, 106 (aa, sin FC, incluye SP)
Trampa 12 Trampa K	Humano, NRP1-FC-Δb2c-VEGF bajo-corto (mutación Y297A)	SEQ ID NO: 23, 24, 108 (aa, sin FC, incluye SP)
mTrampa 1	Ratón, dominio extracelular "completo" NRP1-FC Residuos de aminoácidos 22-856	SEQ ID NO: 25, 26
mTrampa 2	Ratón, NRP1-FC-Δc-corto	SEQ ID NO: 27, 28
mTrampa 3	Ratón, NRP1-FC-Δb2c-corto	SEQ ID NO: 29, 30
Trampa S	Humano, NRP1-FC-Δb2-corto	SEQ ID NO: 31, 32, 113 (aa sin FC, incluye SP)
Trampa U	Humano, NRP1-FC-Δb2-VEGF bajo-corto (mutación Y297A)	SEQ ID NO: 33, 34, 111 (aa, sin FC, incluye SP)
Trampa V	Humano, NRP1-FC-Δb1b2-corto	SEQ ID NO: 35, 36, 112 (aa, sin FC, incluye SP)
Trampa G	Dominio extracelular "completo" humano NRP1-His	SEQ ID NO: 38, 39, 100 (aa sin su etiqueta, incluye SP)

(continuación)

Trampa	Descripción	SEQ ID NO. (aa y nts)
Trampa O	Humano, NRP1-His-Δc-corto	SEQ ID NO: 40, 41, 105 (aa sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa M	Humano, NRP1-His-Δb2c-corto	SEQ ID NO: 42, 43,
		107 (aa sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa N	Humano, NRP1-His-Δb1b2c-corto	SEQ ID NO: 44, 45, 109 (aa sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa R	Humano, NRP1-His-Δc-VEGF bajo	SEQ ID NO: 46, 47, 101 (aa sin su etiqueta)
Trampa Q	Humano, NRP1-His-Δc-VEGF bajo-corto	SEQ ID NO: 48, 49, 106 (aa sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa P	Humano, NRP1-His-Δb2c-VEGF bajo-corto	SEQ ID NO: 50, 51, 108 (aa sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa W	Humano, NRP1-His-Δb2 -corto	SEQ ID NO: 52, 53, 110 (aa sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa X	Humano, NRP1-His-Δb2 -VEGF bajo-corto	SEQ ID NO: 54, 55, 111 (aa, sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa Y	Humano, NRP1-His-Δb1b2 -corto	SEQ ID NO: 56, 57, 112 (aa, sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa AB	Humano, dominio extracelular "completo" NRP1-His-SEMA3A bajo (mutaciones S346A y E348K)	SEQ ID NO: 58, 59, 103 (aa, sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa AC	Humano, dominio extracelular "completo" NRP1-His-VEGF-low (mutación D320K)	SEQ ID NO: 60, 61,104 (aa sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa Z	Humano, dominio extracelular "completo" NRP1-His, VEGF 165-Low (mutaciones E319K/D320K)	SEQ ID NO: 62, 63, 102 (aa, sin su etiqueta, incluye SP)
Trampa 1bis	Humano, Trampa 1 sin FC	SEQ ID NO: 83, 84
SP: Péptido señal		

Dado que NRP1 regula claramente los efectos de sus ligandos sobre la transducción de señales y las respuestas celulares, puede ser ventajoso inhibir específicamente la unión de un ligando específico a NRP1 pero no a los demás. Por ejemplo, como se muestra en la presente descripción, en los puntos de tiempo tempranos de la enfermedad de la retina, donde los niveles de SEMA3A están elevados, los niveles de VEGF permanecen bajos y relativamente sin cambios en comparación con los controles no diabéticos. Además, en el choque séptico, SEMA3A fue el único ligando de NRP1 que tuvo un efecto a largo plazo y se mantuvo regulado positivamente por más de 24 horas después de la inducción de la sepsis. Por lo tanto, dadas las diferencias en la cinética de expresión para cada ligando y el hecho de que la neutralización de un ligando (por ejemplo, VEGF) puede ser ineficaz en ciertas condiciones (o estar asociada con efectos secundarios no deseados), inhibición específica de un ligando (por ejemplo, SEMA3A) la unión a NRP1, (pero no a la de los otros (por ejemplo, VEGF)) es ventajosa. Por lo tanto, en ciertos aspectos de los métodos de la presente descripción, la inhibición de la señalización celular mediada por SEMA3A se logra proporcionando trampas NRP1 que tienen mayor afinidad por SEMA3 que VEGF o a las que VEGF (por ejemplo, VEGF165) no se une o no se une sustancialmente.

En consecuencia, en una modalidad, el polipéptido NRP1 soluble o fragmento funcional o variante del mismo (trampa NRP1) se une a todos los ligandos naturales de NRP1 (por ejemplo, SEMA3A, VEGF y TGF-beta, por ejemplo, una trampa NRP1 soluble que comprende el dominio extracelular (por ejemplo, aminoácidos 22-856 o 22-959 de SEQ ID NO: 66 o 69), Trampa 1, (SEQ ID NO: 1) o Trampa G (SEQ ID NO: 38)- Ver también, Figuras 19 y 27 y Tabla 1). En una modalidad, la trampa derivada de NRP1 inhibe la señalización de SEMA3 y VEGF uniéndose tanto a SEMA3A como a VEGF.

En otra modalidad, la trampa NRP1 es un polipéptido que se une a SEMA3A pero no a VEGF. Por ejemplo, la trampa NRP1 puede comprender los subdominios a1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 71) y/o a2 (por ejemplo, SEQ ID NO: 72) que se unen a SEMA3A pero no a b1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 73) y/o b2 (por ejemplo, SEQ ID NO: 74) subdominio (s) necesarios para la unión de VEGF (por ejemplo, Trampa M, (SEQ ID NO: 42), que es una trampa NRP1 de acuerdo con la presente invención, trampa N (SEQ ID NO: 44), trampa 12/trampa K (SEQ ID NO: 23), que es otra trampa NRP1 de acuerdo con la presente invención, Trampa 4 (SEQ ID NO: 7), Trampa 7/C (SEQ ID NO: 13), véanse también las Figuras 19 y 27 y la Tabla 1). En una modalidad, la trampa derivada de NRP1 comprende los dominios a1 y a2 correspondientes a los aminoácidos 22 a 275 de la secuencia de aminoácidos de NRP1 que se muestra en la Figura 26 (por ejemplo, los aminoácidos 22-275 de SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 22-275 de SEQ ID NO: 69). La trampa NRP1 también puede comprender una mutación (por ejemplo, una deleción o sustitución) que anula o reduce significativamente la unión de VEGF a NRP1 pero no la de SEMA3A a NRP1 (por ejemplo, Trampa 8/Trampa J (SEQ ID NO: 15), Trampa 9 (SEQ ID NO: 17), Trampa 10 (SEQ ID NO: 19), que es una trampa NRP1 de acuerdo con la presente invención, Trampa 11/L (SEQ ID NO: 21), Trampa 12/Trampa K (SEQ ID NO: 23), que es una trampa NRP1

de acuerdo con la presente invención, Trampa U (SEQ ID NO: 34), que es una trampa NRP1 de acuerdo con la presente invención, Trampa R (SEQ ID NO: 46), Trampa Q (SEQ ID NO: ID NO: 48), Trampa P (SEQ ID NO: 50), que es una trampa NRP1 de acuerdo con la presente invención, Trampa X (SEQ ID NO: 54), que es una trampa NRP1 de acuerdo con la presente invención, Trampa AC (SEQ ID NO: 60), Trampa Z (SEQ ID NO: 62), véanse también las Figuras 19 y 27 y la Tabla 1). Un ejemplo no limitante de tal mutación es una sustitución en la tirosina 297 en el dominio b1 de NRP1 (por ejemplo, Y297A, Figuras 19B-D, Figura 27 y Tabla 1, por ejemplo, Trampas 8, 9, 10, 11, 12, V, R, Q, P y X). Otros ejemplos de tales mutaciones comprenden una sustitución en el ácido glutámico en la posición 319 y en el ácido aspártico en la posición 320 en NRP1 (por ejemplo, E319K y D320K tal como en la Trampa AC y Z (SEQ ID NO: 60, 62)).

En otra modalidad, la trampa NRP1 es un polipéptido NRP1 soluble o un fragmento funcional o variante del mismo que se une a VEGF pero no a SEMA3A. Por ejemplo, la trampa NRP1 puede comprender los dominios b1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 73) y/o b2 (por ejemplo, SEQ ID NO: 74) para unirse a VEGF pero no al a1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 71) y/o subdominio (s) a2 (por ejemplo, SEQ ID NO: 72) que se unen a SEMA3A. En una modalidad, la trampa NRP1 comprende los dominios b1b2 correspondientes a los aminoácidos 276 a 589 de la secuencia de aminoácidos NRP1 que se muestra en la Figura 26 (por ejemplo, los aminoácidos 276-589 de la SEQ ID NO: 66 o 276-289 de la SEQ ID NO: 69). En otra modalidad, la trampa NRP1 puede comprender una mutación que reduce o anula la unión de SEMA3A pero no la de VEGF. Un ejemplo no limitante de tal mutación es una sustitución en la serina 346 y/o el ácido glutámico 348 de NRP1 (por ejemplo, mutaciones S346A y E348K, tal como en la trampa AB (SEQ ID NO: 58)-Ver también las Figuras 19 y 27).

En una modalidad, el polipéptido NRP1 soluble o fragmento funcional del mismo comprende o consiste en trampas como se muestra en las Figuras 19B-E, 20, 27 y Tabla 1.

En modalidades preferidas, las trampas NRP1 carecen del dominio transmembrana (por ejemplo, correspondiente a los residuos de aminoácidos 860 a 883 de las secuencias de polipéptido NRP1 mostradas en la Figura 26 (tal como SEQ ID NO: 66 y 69)) y dominio citosólico (por ejemplo, Correspondiente a los residuos de aminoácidos 884-923 de las secuencias de la isoforma 1 del polipéptido NRP1 mostradas en la Figura 26 (tal como SEQ ID NO: 66 y 69)) que se encuentran, por ejemplo, en la isoforma 1 de NRP1. En modalidades, las trampas de NRP1 carecen total o parcialmente del dominio c de NRP1. La isoforma 1 de NRP1 comprende un dominio c más grande (ver Figura 26), mientras que el de la isoforma 2 es más corto (por ejemplo, la secuencia de aminoácidos VLATEKPTVIDSTIQSGIK (SEQ ID NO: 99) mostrada en la Figura 22). Particularmente, el dominio c no es esencial para la unión de SEMA3A y VEGF y, por tanto, puede excluirse de las trampas de NRP1 usadas para inhibir la señalización celular dependiente de NRP1 (o la señalización celular mediada por SEMA3A). En una modalidad, la trampa NRP1 carece del dominio c correspondiente a los aminoácidos 590 a 859 de la secuencia de aminoácidos NRP1 que se muestra en la Figura 26 (por ejemplo, los aminoácidos 590 a 859 de SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 69). En una modalidad, las trampas NRP1 carecen total o parcialmente del dominio c de la isoforma 2 como se muestra en la Figura 22 (por ejemplo, SEQ ID NO: 99). En una modalidad, las trampas de NRP1 comprenden el dominio c de la isoforma 2 de NRP1. En otra modalidad, la trampa derivada de NRP1 carece de una porción del dominio c correspondiente a los aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 75.

El polipéptido NRP1 soluble o el fragmento funcional o variante del mismo de la presente invención puede comprender uno o más dominios polipeptídicos adicionales para aumentar *in vivo* estabilidad y/o facilitar la purificación. Por ejemplo, las trampas NRP1 de la presente invención pueden incluir un dominio FC (o parte del mismo, tal como el dominio FC humano que se muestra en SEQ ID NO: 37) o una etiqueta de purificación (por ejemplo, una etiqueta de histidina 6X). Tales dominios polipeptídicos adicionales pueden unirse directa o indirectamente (a través de un enlazador) al polipéptido NRP1 soluble o fragmento funcional del mismo.

El polipéptido NPR1 soluble o fragmento funcional del mismo de la presente invención puede incluir opcionalmente uno o más enlazadores polipeptídicos. Tales enlazadores pueden usarse para unir uno o más dominios polipeptídicos adicionales al polipéptido soluble de la presente invención (por ejemplo, un dominio polipeptídico que aumenta la estabilidad del polipéptido in vivo y/o un dominio que facilita la purificación del polipéptido). La secuencia enlazadora puede incluir opcionalmente sitios de escisión de peptidasa o proteasa que pueden usarse para eliminar uno o más fragmentos o dominios polipeptídicos (por ejemplo, eliminación de la etiqueta de purificación antes de la administración in vivo de los polipéptidos NRP1 solubles o fragmentos funcionales de los mismos). Un ejemplo no limitante de un enlazador o dominio que permite la escisión del polipéptido y la eliminación de, por ejemplo, dominios polipeptídicos (p. Ej., dominio de purificación de etiqueta 6X his) incluye un polipéptido que comprende un sitio de escisión de proteasa TEV (por ejemplo, GSKENLYFQ'G, SEQ ID NO: 76). Se conocen muchos otros sitios de escisión de TEV y el experto conoce muchos otros sitios de escisión de proteasa/peptidasa y pueden introducirse en los polipéptidos de la presente invención para eliminar opcionalmente uno o más dominios o fragmentos polipeptídicos.

También pueden usarse enlazadores polipeptídicos para reemplazar total o parcialmente dominios que se encuentran normalmente en el polipéptido NRP1 de tipo salvaje pero que están ausentes en el polipéptido NRP1 soluble o fragmento funcional del mismo de la presente invención. Por ejemplo, en las trampas NRP1 de la presente invención, los enlazadores sintéticos pueden reemplazar total o parcialmente los dominios a1, a2, b1, b2 y c. La longitud del enlazador puede corresponder a la longitud total del dominio eliminado o a una porción del mismo. Tales enlazadores

pueden aumentar el plegado, la estabilidad o la unión de proteínas a ligandos NRP1. En la Figura 19 y 20 se muestran ejemplos no limitantes de trampas NRP1 que comprenden enlazadores (por ejemplo, Trampa 2, Trampa 3, Trampa 4, Trampa 9 y Trampa 10 enumeradas en la Tabla 1). Un ejemplo no limitante de un enlazador polipeptídico útil es un polipéptido de poliarginina. Se conocen otros enlazadores en la técnica y pueden usarse de acuerdo con la presente invención.

En una modalidad, la trampa de NRP1 comprende: (i) Los aminoácidos 1-856 (preferentemente, 22 a 856) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (ii) los aminoácidos 1 a 583 (preferentemente 22 a 583) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (iii) los aminoácidos 1 a 424 (preferentemente 22-424) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (iv) los aminoácidos 1 a 265 (preferentemente 22 a 265) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (v) los aminoácidos 1 a 430 y 584 a 856 (preferentemente 22-430 y 584-856) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (vi) los aminoácidos 1 a 274 y 584 a 856 (preferentemente 22-274 y 584 a 856) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69); (vii) los aminoácidos 1 a 430 y 584 (preferentemente 22 a 430 y 584 a 856) del polipéptido NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 69). En una modalidad particular, las trampas indicadas anteriormente comprenden una o más mutaciones para reducir la unión del VEGF o la SEMA3A como se describió anteriormente.

En un aspecto relacionado, la presente descripción proporciona ácidos nucleicos que codifican las trampas NRP1 (por ejemplo, trampas enumeradas en la Tabla 1 y mostradas en las Figuras 19, 20 y 27). Tales ácidos nucleicos pueden incluirse en un vector de expresión para expresión en células. En consecuencia, la presente descripción se refiere además a vectores que comprenden ácidos nucleicos que codifican polipéptido NRP1 soluble o fragmentos funcionales del mismo y células que comprenden tales vectores de expresión. Los ácidos nucleicos que codifican un polipéptido NRP1 soluble o un fragmento funcional del mismo (es decir, una trampa derivada de NRP) de la presente invención pueden incluir una porción polinucleotídica que codifica una secuencia señal (por ejemplo, que codifica los aminoácidos 1-21 de SEQ ID NO: 65, 66 o 69, o SEQ ID NO: 70) para la secreción por las células. Además, los ácidos nucleicos de la presente descripción incluyen ácidos nucleicos con y sin un codón de terminación de la traducción en su extremo 3'. El codón de terminación de la traducción puede proporcionarse, por ejemplo, mediante un vector de expresión en el que pueden clonarse los ácidos nucleicos de la presente descripción.

Como se usa en este documento, un "fragmento funcional" o "variante funcional" de NRP1 (por ejemplo, un fragmento funcional de polipéptido NRP1 soluble o polinucleótido de la presente invención tal como un NRP1) se refiere a una molécula que retiene sustancialmente la misma actividad deseada como la molécula original pero que difiere por cualquier modificación y/o sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos/nucleótidos (por ejemplo, fusión con otro polipéptido). Pueden producirse modificaciones en cualquier lugar, incluyendo la cadena principal de polipéptido/polinucleótido (por ejemplo, la secuencia de aminoácidos, las cadenas laterales de aminoácidos y los extremos amino o carboxi). Tales sustituciones, deleciones o adiciones pueden implicar uno o más aminoácidos o, en el caso de polinucleótidos, uno o más nucleótidos. Las sustituciones son preferentemente conservativas, es decir, un aminoácido se reemplaza por otro aminoácido que tiene propiedades físicoquímicas similares (tamaño, hidrofobicidad, carga/polaridad, etc.) bien conocidas por los expertos en la técnica. Los fragmentos funcionales de la NRP1 soluble incluyen un fragmento o una porción de un polipéptido NRP1 soluble (por ejemplo, los dominios a1 y/o a2) o un fragmento o una porción de un homólogo o variante alélica de NRP1 que retiene la actividad inhibidora, es decir, se une a SEMA3A, VEGF y/o TGF-β e inhibe la transducción de la actividad celular mediada por NRP1. Los ejemplos no limitantes de actividad celular mediada por NRP1 incluyen i) hiperpermeabilidad vascular; ii) activación y reclutamiento de MP; iii) inducción de apoptosis; iv) inducción de producción y/o secreción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF-α, IL-1β). En una modalidad, el polipéptido NRP1 es al menos 80, 85, 88, 90, 95, 98 o 99 % idéntico a la secuencia polipeptídica de la Figura 22 (isoforma 2 de NRP1, SEQ ID NO: 65) o los aminoácidos 1-859 o 22-859 de la isoforma 1 de NRP1 que se muestra en la Figura 26 (SEQ ID NO: 66 y 69). En una modalidad, el fragmento funcional NRP1 comprende subdominios a1, a2, b1, b2 y/c que son al menos 80, 85, 88, 90, 95, 98 o 99 % idénticos a los subdominios a1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 71 o aminoácidos 22-148 de SEQ ID NO: 66), a2 (por ejemplo, SEQ ID NO: 72, o aminoácidos 149-275 de SEQ ID NO: 66), b1 (por ejemplo, SEQ ID NO: 73 o aminoácidos), b2 (por ejemplo, SEQ ID NO: 74 o aminoácidos 429-589 de SEQ ID NO: 66) y/o c (por ejemplo, SEQ ID NO: 75 o aminoácidos 590-859 de SEQ ID NO: 66) de NRP1 como se representa en la Figura 22 o 26 (SEQ ID NO: 65 y 66 respectivamente). En una modalidad, el NRP1 es una variante funcional que incluye variaciones (sustituciones y/o deleciones conservadoras o no conservadoras) en aminoácidos que no se conservan entre NRP1 de rata, ratón y humano (ver Figura 26 y la secuencia consenso que se muestra en SEQ ID NO: 69). Preferentemente, el polipéptido/polinucleótido NRP1 o fragmento del mismo es humano.

Tabla 2: Ejemplos no limitantes de sustituciones en las trampas de polipéptido NRP1 soluble/NRP1 de la presente invención.

Aminoácido WT (con ref. a Figura 26, SEQ ID NO: 66)	Dominio	Sustitución(es) ilustrativa(s)	Aminoácido WT (con ref. a Figura 26, SEQ ID NO: 66)	Dominio	Sustitución(es) ilustrativa(s)
N24	a1	Serina	T410	b1	Serina
E26	a1	Lisina	S449	b2	Alanina
D29	a1	Glicina	G453	b2	Alanina
S35	a1	Asparagina	S469	b2	Treonina
D62	a1	Ácido glutámico	A476	b2	Serina
M68	a1	Isoleucina	S479	b2	Prolina
F90	a1	Isoleucina	1481	b2	Treonina
N96	a1	Glicina	1487	b2	Valina
H98	a1	Arginina	E491	b2	Ácido aspártico
F99	a1	Leucina	498	b2	Valina
R100	a1	Triptófano	G518	b2	Alanina
P110	a1	Serina	M528	b2	Treonina
T153	a2	Alanina	A553	b2	Alanina
S155	a2	Treonina	P555	b2	Serina, treonina
S170	a2	Cisteína	A556	b2	Prolina
V177	a2	Isoleucina	G572	b2	Serina
P196	a2	Glutamina	A587	c	Valina
D219	a2	Ácido glutámico	L599	c	Prolina
I242	a2	Valina	D601	c	Histidina
269	a2	Isoleucina	V634	c	Isoleucina
298	b1	Glicina	N667	c	Serina
A303	b1	Valina	669	c	Alanina
N323	b1	Lisina	K672	c	Arginina
K359	b1	Arginina	S674	c	Arginina
I360	b1	Valina	N717	c	Serina
V362	b1	Isoleucina	R741	c	Histidina
T371	b1	Serina	A755	c	Valina
I372	b1	Leucina	I756	c	Valina
P378	b1	Alanina	S805	c	Prolina
V379	b1	Isoleucina	A813	c	Treonina
L380	b1	Isoleucina	P820	c	Treonina
V392	b1	Fenilalanina, leucina	G835	c	deleción
A393	b1	Glicina	E838	c	Lisina
P396	b1	Prolina, serina	E854	c	Ácido aspártico
A409	b1	Valina	T410	b1	Serina
T410	b1	Serina	S449	b2	Alanina

Anticuerpos

La actividad celular de NRP1 puede inhibirse mediante el uso de un agente que bloquea la unión de NRP1 a uno o más de sus ligandos (por ejemplo, la SEMA3A,el VEGF y/o el TGF-β). Un ejemplo de tal agente es un anticuerpo que se une a NRP1 y bloquea la unión de NRP1 a la SEMA3A, el VEGF y/o el TGF-β.

Alternativamente, la inhibición de la señalización celular mediada por NRP1 puede lograrse mediante el uso de un agente que bloquea la unión de un ligando de NRP1 al polipéptido de NRP1. Los ejemplos no limitantes de tal agente incluyen un anticuerpo que se une a la SEMA3A, el VEGF o el TGF-β y bloquea su unión respectiva a NRP1.

En un aspecto particular de la presente descripción, los anticuerpos que se dirigen a NRP1 bloquean la unión de la SEMA3A al receptor pero no interfieren sustancialmente con la unión del VEGF y/o del TGF-β a NRP1. En una modalidad, el anticuerpo anti NRP1 se une a los dominios a1a2 del polipéptido NRP1. En otra modalidad, el anticuerpo anti NRP1 se une a los subdominios a1 o a2 del polipéptido NRP1.

Como se indicó anteriormente, los anticuerpos anti SEMA3A pueden usarse para inhibir (es decir, reducir total o parcialmente) la señalización celular mediada por NRP1 bloqueando la unión de la SEMA3A a NRP1. Los anticuerpos anti SEMA3A útiles se unen al dominio SEMA de la SEMA3A y bloquean la interacción con NRP1. En modalidades, los anticuerpos anti SEMA3A usados de acuerdo con la presente descripción incluyen anticuerpos que se unen a dominios polipeptídicos de la SEMA3A que comprenden los residuos de aminoácidos 252-260, 359-366 o 363-380 de

la SEMA3A. Los anticuerpos anti SEMA3A que inhiben la unión de la SEMA3A al NRP1 son conocidos en la técnica y pueden usarse de acuerdo con la presente descripción.

Como se usa en este documento, la expresión "anticuerpo anti NRP1" se refiere a un anticuerpo que se une específicamente a (interactúa con) la proteína NRP1 y no muestra una unión sustancial a otras proteínas de origen natural distintas de las que comparten los mismos determinantes antigénicos que la proteína NRP1. De manera similar, la expresión "anticuerpo anti SEMA3A", "anticuerpo anti VEGF" o "anticuerpo anti TGF-β" se refiere a un anticuerpo que se une específicamente (interactúa con) una proteína SEMA3A, VEGF o TGF-β respectivamente y no muestra una unión sustancial a otras proteínas de origen natural distintas de las que comparten los mismos determinantes antigénicos que la proteína SEMA3A/VEGF/TGF-β diana.

Los anticuerpos que pueden usarse de acuerdo con la presente descripción incluyen anticuerpos policlonales, monoclonales, humanizados así como también quiméricos. El término anticuerpo o inmunoglobulina se usa en el sentido más amplio y abarca los anticuerpos monoclonales (incluidos los anticuerpos monoclonales de longitud completa), los anticuerpos policlonales, los anticuerpos multiespecíficos y los fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada. Los "fragmentos de anticuerpo" comprenden una porción de un anticuerpo de longitud completa, generalmente la región de unión al antígeno o una región variable del mismo. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmentos Fab, Fab', F (ab')2 y Fv, diacuerpos, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpos de cadena sencilla, anticuerpos de dominio único (por ejemplo, de camélidos), nanocuerpos, anticuerpos de dominio único de tiburón NAR, y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. Los fragmentos de anticuerpos también pueden referirse a restos de unión que comprenden CDR o dominios de unión a antígenos que incluyen, pero no se limitan a, regiones VH (VH, VH-VH), anticalinas, PepBodies ™, fusiones anticuerpo-epítopo de células T (Troybodies) o Pepticuerpos.

Los anticuerpos anti-NRP1/sem3A/VEGF/TGF-β humanos se han preparado previamente y también están disponibles comercialmente de diversas fuentes que incluyen Santa Cruz, AbCam y Cell Signalling.

En general, las técnicas para preparar anticuerpos (que incluyen anticuerpos monoclonales, hibridomas y anticuerpos humanizados cuando se conocen sus secuencias) y para detectar antígenos mediante el uso de anticuerpos se conocen bien en la técnica y varios protocolos son bien conocidos y están disponibles.

Inhibición de la expresión de NRP1 o de los ligandos de NRP1

Hay varios enfoques disponibles para disminuir la expresión (a nivel de ARNm o proteína) del NRP1 o sus ligandos (por ejemplo, la SEMA3A, el VEGF o el TGF-β) para inhibir la señalización celular mediada por NRP1 y así reducir la inflamación y la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata (es decir, i)la producción y/o secreción de citocinas proinflamatorias; ii) el reclutamiento de fagocitos mononucleares (MP); iii)la hiperpermeabilización vascular; y/o iv)el edema, v)el daño neuronal, la neovascularización coroidea, etc.). Un ejemplo no limitante incluyen el uso de horquilla pequeña shRNA (RNAi), antisentido, ribozimas, efectores TAL dirigidos a *NRP1, SEMA3A, VEGF* o *Tgf-β* promotor o similar.

La expresión en células de shRNA, siRNA, oligonucleótidos antisentido o similares puede obtenerse mediante la administración de plásmidos o mediante vectores virales (por ejemplo, vector lentiviral) o bacterianos.

Por lo tanto, en modalidades alternativas, la presente descripción proporciona moléculas de shRNA antisentido y ribozimas para administración exógena para efectuar la degradación y/o inhibición de la traducción del ARNm de interés. Preferentemente, las moléculas de shRNA antisentido y las ribozimas se dirigen a la expresión de *NRP1, SEMA3A, VEGF* y/o *Tgf-β*. Ejemplos de aplicaciones terapéuticas de oligonucleótidos antisentido incluyen: La patente de los Estados Unidos núm. 5,135,917, expedida el 4 de agosto de 1992; la patente de los Estados Unidos núm. 5,098,890, expedida el 24 de marzo de 1992; la patente de los Estados Unidos núm. 5,087,617, expedida el 11 de febrero de 1992; la patente de los Estados Unidos núm. 5,166,195, expedida el 24 de noviembre de 1992; la patente de los Estados Unidos núm. 5,004,810, expedida el 2 de abril de 1991; la patente de los Estados Unidos núm. 5,194,428, expedida el 16 de marzo de 1993; la patente de los Estados Unidos núm. 4,806,463, expedida el 21 de febrero de 1989; la patente de los Estados Unidos núm. 5,286,717 expedida el 15 de febrero de 1994; la patente de los Estados Unidos núm. 5,276,019 y la patente de los Estados Unidos núm. 5,264,423; BioWorld Today, 29 de abril de 1994, pág. 3.

Preferentemente en moléculas antisentido, existe un grado suficiente de complementariedad con el ARNm de interés para evitar la unión inespecífica de la molécula antisentido a secuencias no diana en condiciones en las que se desea una unión específica, tal como en condiciones fisiológicas en el caso de ensayos *in vivo* o tratamiento terapéutico o, en el caso de ensayos *in vitro*, en las condiciones en las que se realizan los ensayos. El ARNm diana para la unión antisentido puede incluir no solo la información para codificar una proteína, sino también los ribonucleótidos asociados, que, por ejemplo, forman la región no traducida 5', la región no traducida 3', la región de caperuza 5' y los ribonucleótidos de la unión intrón/exón. Un método de cribado de ácidos nucleicos antisentido y ribozima que puede usarse para proporcionar moléculas tales como inhibidores de Shc de la invención se describe en la patente de los Estados Unidos núm. 5,932,435.

Las moléculas antisentido (oligonucleótidos) de la descripción pueden incluir aquellas que contienen enlaces de cadena principal entre azúcares tales como fosfotriésteres, metil fosfonatos, enlaces entre azúcares de alquilo o cicloalquilo de cadena corta o enlaces entre azúcares heteroatómicos o heterocíclicos de cadena corta, fosforotioatos y aquellos con CH_2--NH--O--CH_2, CH_2--N(CH_3)--O--CH_2 (conocido como metileno (metilimino) o cadena principal de MMI), CH_2--O--N(CH_3)--CH_2, CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2 y O-N(CH_3) -CH_2 --CH_2 cadena principal (donde el fosfodiéster es O--P--O--CH_2). También pueden usarse oligonucleótidos que tienen estructuras de cadena principal de morfolino (patente de los Estados Unidos núm. 5,034,506). En modalidades alternativas, los oligonucleótidos antisentido pueden tener una cadena principal de ácido nucleico peptídico (PNA, a veces denominado "ácido nucleico proteico"), en el que la cadena principal del fosfodiéster del oligonucleótido puede reemplazarse con una cadena principal de poliamida en donde las bases nucleosídicas se unen directa o indirectamente a aza átomos de nitrógeno o grupos metileno en la cadena principal de poliamida (Nielsen y otros, 1991, Science 254: 1497. y patente de los Estados Unidos núm. 5,539,082). Los enlaces fosfodiéster pueden estar sustituidos con estructuras que son quirales y enantioméricamente específicas. Los expertos en la técnica podrán seleccionar otros enlaces para usar en la práctica de la descripción.

Los oligonucleótidos también pueden incluir especies que incluyen al menos una base de nucleótidos modificada. Por tanto, pueden usarse purinas y pirimidinas distintas de las que se encuentran normalmente en la naturaleza. De manera similar, también pueden efectuarse modificaciones en la porción pentofuranosilo de las subunidades de nucleótidos. Ejemplos de tales modificaciones son nucleótidos sustituidos con 2'-O-alquilo y 2'-halógeno. Algunos ejemplos específicos de modificaciones en la posición 2' de restos de azúcar que son útiles en la presente invención son OH, SH, SCH_3, F, OCN, O $(CH_2)_n$ NH_2 o $O(CH_2)_n$ CH_3 donde n es de 1 a aproximadamente 10; C_1 a C_{10} alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcarilo o aralquilo; Cl; Br; CN; CF_3; OCF_3; O-, S- o N-alquilo; O-, S- o N-alquenilo; $SOCH_3$; SO_2 CH_3; ONO_2; NO_2; N_3; NH_2; heterocicloalquilo; heterocicloalcarilo; aminoalquilamino; polialquilamino; sililo sustituido; un grupo de escisión de ARN; un grupo de reporteros; un intercalador; un grupo para mejorar las propiedades farmacocinéticas de un oligonucleótido; o un grupo para mejorar las propiedades farmacodinámicas de un oligonucleótido y otros sustituyentes que tienen propiedades similares. Uno o más grupos pentofuranosilo pueden ser reemplazados por otro azúcar, por un imitador de azúcar tal como ciclobutilo o por otro resto que toma el lugar del azúcar.

En algunas modalidades, los oligonucleótidos antisentido de acuerdo con esta descripción pueden comprender de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 unidades de nucleótidos. Como se apreciará, una unidad de nucleótidos es una combinación de base-azúcar (o una combinación de estructuras análogas) unida adecuadamente a una unidad de nucleótidos adyacente a través de un fosfodiéster u otros enlaces que forman una estructura principal.

En una modalidad adicional, la expresión de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés (por ejemplo, *SEMA3A* o *NRP1),* o un fragmento del mismo, puede inhibirse o prevenir mediante el uso de la tecnología de interferencia de ARN (RNAi), un tipo de silenciamiento génico postranscripcional. El RNAi puede usarse para crear una pseudo "desactivación génica", es decir, un sistema en el que se reduce la expresión del producto codificado por un gen o región codificante de interés, dando como resultado una reducción general de la actividad del producto codificado en un sistema. Como tal, puede realizarse RNAi para dirigirse a un ácido nucleico de interés o fragmento o variante del mismo, para reducir a su vez su expresión y el nivel de actividad del producto que codifica. Tal sistema puede usarse para estudios funcionales del producto, así como también para tratar trastornos relacionados con la actividad de dicho producto. El RNAi se describe publicado, por ejemplo, en solicitudes de patente de los Estados Unidos 20020173478 (Gewirtz; publicada el 21 de noviembre de 2002) y 20020132788 (Lewis y otros; publicado el 7 de noviembre de 2002). Los reactivos y kits para realizar RNAi están disponibles comercialmente de, por ejemplo, Ambion Inc. (Austin, TX, Estados Unidos) Y New England Biolabs Inc. (Beverly, MA, Estados Unidos).

El agente inicial para el RNAi en algunos sistemas es una molécula de dsRNA correspondiente a un ácido nucleico diana. Se cree que el dsRNA (por ejemplo, shRNA) se escinde en RNA de interferencia cortos (siRNA) que tienen una longitud de 21-23 nucleótidos (dúplex de 19-21 pb, cada uno con 2 nucleótidos salientes 3'). La enzima que se cree que efectúa esta primera etapa de escisión se ha denominado "Dicer" y se clasifica como un miembro de la familia RNasa III de ribonucleasas específicas de dsRNA. Alternativamente, el RNAi puede efectuarse introduciendo directamente en la célula, o generando dentro de la célula introduciendo en la célula un precursor adecuado (por ejemplo, vector que codifica precursor (s), etc.) de tal siRNA o molécula similar a siRNA. Entonces, un siRNA puede asociarse con otros componentes intracelulares para formar un complejo silenciador inducido por ARN (RISC). El RISC así formado puede subsecuentemente apuntar a un transcrito de interés a través de interacciones de emparejamiento de bases entre su componente de siRNA y el transcrito diana en virtud de la homología, dando como resultado la escisión del transcrito diana aproximadamente a 12 nucleótidos del extremo 3' del siRNA. Por tanto, el ARNm diana se escinde y se reduce el nivel de producto proteico que codifica.

El RNAi puede efectuarse mediante la introducción adecuada *in vitro* de siRNA sintetizado (shRNA) o moléculas similares a siRNA en células. El RNAi puede realizarse, por ejemplo, mediante el uso ARN sintetizado químicamente. Alternativamente, pueden usarse vectores de expresión adecuados para transcribir tal ARN ya sea *in vitro* o *in vivo. La transcripción de cadenas con sentido y antisentido in vitro* (codificadas por secuencias presentes en el mismo vector o en vectores separados) puede efectuarse mediante el uso, por ejemplo, ARN polimerasa de T7, en cuyo caso el vector puede comprender una secuencia codificante adecuada unida operativamente a un promotor de T7. El in *vitro*-

ARN transcrito puede procesarse en modalidades (por ejemplo, mediante el uso de E. coli RNasa III) *in vitro* a un tamaño propicio para RNAi. Las transcripciones sentido y antisentido se combinan para formar un dúplex de ARN que se introduce en una célula diana de interés. Pueden usarse otros vectores, que expresan RNA en horquilla pequeños (shRNA) que pueden procesarse en moléculas similares a siRNA. Varios métodos basados en vectores y varios métodos para introducir tales vectores en las células, ya sea *in vitro* o *in vivo* (por ejemplo, terapia génica) se conocen en la técnica.

En consecuencia, en una modalidad, la expresión de un ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés (o un fragmento del mismo, por ejemplo, soluble *NRP1, trampas derivadas de NRP1,* puede inhibirse introduciendo o generando dentro de una célula un siRNA o una molécula similar a siRNA correspondiente a un ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés (por ejemplo *SEMA3A* o *NRP1*), o un fragmento del mismo, o un ácido nucleico homólogo al mismo. "Molécula similar a siRNA" se refiere a una molécula de ácido nucleico similar a un siRNA (por ejemplo, en tamaño y estructura) y capaz de provocar actividad de siRNA, es decir, de efectuar la inhibición de la expresión mediada por RNAi. En diversas modalidades, tal método puede implicar la administración directa del siRNA o la molécula similar a siRNA en una célula, o el uso de los métodos basados en vectores descritos anteriormente. En una modalidad, la molécula de siRNA o similar a siRNA tiene menos de aproximadamente 30 nucleótidos de longitud. En una modalidad adicional, la molécula de siRNA o similar a siRNA tiene aproximadamente 21-23 nucleótidos de longitud. En una modalidad, la molécula de siRNA o similar a siRNA comprende una porción dúplex de 19-21 pb, teniendo cada hebra un saliente 3' de 2 nucleótidos. En modalidades, la molécula de siRNA o similar a siRNA es sustancialmente idéntica a un ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés, o un fragmento o variante (o un fragmento de una variante) del mismo. Tal variante es capaz de codificar una proteína que tenga una actividad similar a la del polipéptido de interés.

Puede usarse una variedad de vectores virales para obtener la expresión de shRNA/RNAi en células que incluyen virus adenoasociados (AAV), adenovirus y lentivirus. Con los virus adenoasociados y los adenovirus, los genomas permanecen episomales. Esto es ventajoso ya que se evita la mutagénesis por inserción. Es desventajoso porque la progenie de la célula perderá el virus rápidamente a través de la división celular, a menos que la célula se divida muy lentamente. Los AAV se diferencian de los adenovirus en que se han eliminado los genes virales y tienen una capacidad de empaquetamiento disminuida. Los lentivirus se integran en secciones de cromatina transcripcionalmente activa y, por lo tanto, se transmiten a las células de la progenie. Con este enfoque existe un mayor riesgo de mutagénesis por inserción; sin embargo, el riesgo puede reducirse mediante el uso de un lentivirus deficiente en integrasa.

Composiciones farmacéuticas y kits

Los agentes que inhiben la señalización celular dependiente de NRP1 (es decir, inhibidores de NRP1) pueden administrarse a un sujeto humano por sí mismos o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con portadores o excipientes adecuados en dosis para tratar o prevenir la enfermedad o afección objetivo o para aumentar la respuesta celular deseada.

También pueden administrarse al sujeto mezclas de estos compuestos (por ejemplo, trampa NRP1, anticuerpos, negativo dominante, péptidos inhibidores pequeños o similares) como una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas formuladas adecuadas. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere además a la cantidad del compuesto o compuestos suficiente para dar como resultado la prevención o el tratamiento de la enfermedad o afección inflamatoria diana (tales como por ejemplo, choque séptico, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), inflamación cutánea de la piel, diabetes, uveítis y afecciones neuroinflamatorias tales como retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), retinopatía del prematuro, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), deterioro cognitivo relacionado con la edad/enfermedad de Alzheimer) o para proporcionar la respuesta celular o fisiológica deseada(por ejemplo, cantidad suficiente para i) reducir el edema, ii) reducir la activación/reclutamiento de fagocitos mononucleares (por ejemplo, microglía o macrófagos), iii) reducir la producción o secreción de citocinas inflamatorias (por ejemplo, IL-1β, TNF-α, IL-6, etc.); iv) reducir la neovascularización patológica; v) reducir la degeneración vascular, etc.,).

Como se usa en este documento, " portador farmacéuticamente aceptable " o "excipiente" incluye todos y cada uno de los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, medios fisiológicos y similares que sean fisiológicamente compatibles. En modalidades, el portador es adecuado para la administración ocular. En otras modalidades, el portador es adecuado para la administración sistémica. En otras modalidades, el portador es adecuado para la administración oral.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones. El uso de tales medios y agentes, tales como para la aplicación ocular, sistémica u oral, es bien conocido en la técnica. Excepto en tanto cualquier medio convencional o agente sea incompatible con las trampas NRP1 de la invención, se contempla su uso en composiciones. Compuestos activos suplementarios pueden incorporarse también en las composiciones.

Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud se pueden encontrar en " Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

La presente descripción también se refiere a kits o paquetes comerciales para su uso en los métodos descritos anteriormente. Tales kits pueden comprender compuestos (por ejemplo, compuestos que inhiben la señalización de células NRP1, incluida la señalización de células mediada por SEMA3A como trampas, anticuerpos, shRNA, células, vectores, ácidos nucleicos) opcionalmente con instrucciones para usar el kit.

Vías de administración/formulaciones

Las vías de administración adecuadas pueden incluir, por ejemplo, sistémica, oral y ocular (gotas para los ojos o inyecciones intraoculares). Las vías de administración preferidas comprenden gotas para los ojos e inyecciones intraoculares para afecciones oculares, oral para afecciones inflamatorias crónicas y sistémicas para sepsis y ciertas afecciones neuronales tales como accidente cerebrovascular. Las formulaciones también pueden estar en forma de formulaciones de liberación sostenida.

Las composiciones farmacéuticas, por lo tanto, pueden formularse de una manera convencional mediante el uso de uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares los cuales facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación propia depende de la ruta de administración escogida. Para una inyección, los agentes de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente, en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica.

Los compuestos pueden formularse para administración ocular, por ejemplo, gotas para los ojos o inyecciones oculares. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas o en contenedores de dosis múltiples, con adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes para suspensión, estabilización y/o dispersión. Además, puede administrarse el fármaco en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de célula u otro sistema de suministro (por ejemplo, para apuntar, por ejemplo, a un tejido específico (por ejemplo, Cerebro) o tipo celular (por ejemplo, microglía o macrófagos)). Los nanosistemas y las emulsiones son ejemplos adicionales bien conocidos de vehículos o portadores de suministración para fármacos. Otro ejemplo es el sistema de suministro de Terapia Celular Encapsulada (ECT) de Neurotech, para enfermedades oculares. El ECT es un implante ocular diseñado genéticamente que permite la producción continua de proteínas terapéuticas en el ojo durante más de 2 años. Adicionalmente, la terapia es reversible simplemente retirando el implante. El implante de TEC se inserta en el vítreo a través de una sola incisión y se sutura en su lugar en un procedimiento quirúrgico ambulatorio de 20 minutos.

Dosificación eficaz

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo o aliviar los síntomas existentes del sujeto que está siendo tratado. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

La dosis eficaz del compuesto inhibe la función de señalización celular de NRP1 lo suficiente para reducir o prevenir una o más respuestas fisiológicas o celulares (por ejemplo, hiperpermeabilidad vascular, fugas en la barrera hematorretiniana, edema, activación y/o reclutamiento de MP, producción y/o secreción de citocinas proinflamatorias, neovascularización, daño neuronal, etc.) o para prevenir o tratar una determinada enfermedad o afección inflamatoria, sin causar efectos adversos significativos. Ciertos compuestos que tienen tal actividad pueden identificarse *in vitro* mediante ensayos que determinan la inhibición dependiente de la dosis de inhibidores de señalización celular mediado por NRP1 (por ejemplo, agentes que se dirigen directamente a la expresión o actividad de NRP1 o agentes que se dirigen a la expresión o actividad (por ejemplo) de ligandos de NRP1.

Para cualquier compuesto usado en el método descrito en la presente descripción, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos celulares. Por ejemplo, puede formularse una dosis en modelos celulares y animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluya el IC_{50} según se determina en ensayos celulares (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición semimáxima de la función de señalización celular de NRP1, generalmente en respuesta a mediadores inflamatorios tal como Il-1β u otro estímulo activador como hipoxia, isquemia, estrés celular, estrés ER, etc.

Una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad del compuesto que da como resultado la mejoría de los síntomas en un sujeto. De manera similar, una cantidad profilácticamente eficaz se refiere a la cantidad necesaria para prevenir o retrasar los síntomas en un paciente (por ejemplo, Hiperpermeabilidad vascular mediada por NRP1, visión manchada y/o borrosa, pérdida de pericitos, edema macular, hinchazón de la retina, fuga en la barrera hematorretiniana, reclutamiento de fagocitos mononucleares, producción y secreción de citocinas proinflamatorias, degeneración vascular, neovascularización patológica, daño neuronal, etc.). La toxicidad y la eficacia terapéutica de

tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, determinando la dosis máxima tolerada (MTD) y la ED (dosis eficaz para una respuesta máxima del 50 %). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y los terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre MTD y ED50. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. La formulación exacta, la vía de administración y dosificación puede ser elegida por el médico individual teniendo en cuenta la afección del paciente.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar los niveles del compuesto activo que son suficientes para mantener los efectos moduladores de NRP1, o concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos in vitro; por ejemplo, la concentración necesaria para lograr una inhibición sustancial de la expresión o actividad de la SEMA3A (por ejemplo, unión al receptor NRP1). Las dosis necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y de la vía de administración.

La cantidad de la composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto que se trata, del peso del sujeto, la severidad de la aflicción, la forma de administración y la valoración del médico que la prescribe.

Definiciones

Para mayor claridad, se proporcionan definiciones de los siguientes términos en el contexto de la presente invención.

Como se usa en este documento, el término "receptor de Neuropilina-1" o receptor "NRP1" se refiere a Neuropilina-1 y sus isoformas, y formas alélicas/polimórficas (por ejemplo, HGNC: 8004; Entrez Gene: 8829; Ensembl: ENSG00000099250; OMIM: 602069; y UniProtKB: 014786; núm. de acceso GenBank AAH07737.1, Figura 22, SEQ ID NO: 65). El NRP1 es un receptor multifuncional no tirosina quinasa que tiene la capacidad particular de unirse a tres ligandos estructuralmente diferentes a través de sitios distintos en su dominio extracelular. Se une a SEMA3A[18,19] (por ejemplo, provocando colapso citoesquelético) y al $VEGF_{165,}$ potenciando la unión a VEGFR2 (por ejemplo aumentando su potencial angiogénico). También se une a TGF-β. Además, los estudios genéticos muestran que NRP1 regula claramente los efectos del VEGF y la SEMA3A en el desarrollo neuronal y vascular. Por lo tanto, en dependencia del ligando, la respuesta celular mediada por NRP1 varía.

La estructura básica de la Neuropilina-1 comprende 5 dominios: Tres dominios extracelulares (a1a2 (CUB), b1b2 (FV/FVIII) y c (MAM)), un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico (véanse las Figuras 19A y 22 y SEQ ID NO: 65 y 66 y 68). El dominio a1a2 es homólogo a los componentes del complemento C1r y C1s (CUB) que generalmente contienen 4 residuos de cisteína que forman puentes disulfuro. Este dominio se une a la SEMA3A. Los dominios b1b2 (FV/FVIII) se unen a VEGF. El aminoácido Y297 en el subdominio b1 es importante para la unión a VEGF ya que la sustitución de Y297 por una alanina reduce significativamente la unión de VEGF a NRP1. Existen varias variantes de empalme de isoformas y formas solubles de NRP1 que están todas abarcadas por la presente invención.

Los términos "Homología" y "homólogo" se refieren a la similitud de secuencia entre dos péptidos o dos moléculas de ácido nucleico. La homología puede determinarse al comparar cada posición en las secuencias alineadas. Un grado de homología entre las secuencias de ácido nucleico o de aminoácidos es una función del número de nucleótidos o aminoácidos idénticos o coincidentes en las posiciones compartidas por las secuencias. Como se usa el término en la presente descripción, una secuencia de ácido nucleico/polinucleótido es "homóloga" a otra secuencia si las dos secuencias son sustancialmente idénticas y la actividad funcional de las secuencias se conserva (como se usa en la presente, el término "homólogo" no infiere relación evolutiva). Dos secuencias de ácido nucleico se consideran sustancialmente idénticas si, cuando están alineadas de manera óptima (con espacios permitidos), comparten al menos aproximadamente un 50 % de similitud o identidad de secuencia, o si las secuencias comparten motivos funcionales definidos. En modalidades alternativas, la similitud de secuencia en secuencias sustancialmente idénticas alineadas de manera óptima puede ser al menos 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % idénticas. Como se usa en este documento, un porcentaje dado de homología entre secuencias denota el grado de identidad de secuencia en secuencias alineadas de manera óptima. Una secuencia "no relacionada" o "no homóloga" comparte menos del 40 % de identidad, aunque preferentemente menos de aproximadamente el 25 % de identidad, con cualquiera de los ácidos nucleicos y polipéptidos descritos en la presente descripción.

Los ácidos nucleicos sustancialmente complementarios son ácidos nucleicos en los que el complemento de una molécula es sustancialmente idéntico a la otra molécula. Dos secuencias de ácidos nucleicos o proteínas se consideran sustancialmente idénticas si, cuando están alineadas de manera óptima, comparten al menos aproximadamente un 70 % de identidad de secuencia. En modalidades alternativas, la identidad de secuencia puede ser, por ejemplo, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 %. La alineación óptima de secuencias para comparaciones de identidad puede llevarse a cabo mediante el uso de una variedad de algoritmos, tal como el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, 1981, Adv. Appl. Math 2: 482, el algoritmo de alineación de homología de Needleman y Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48:443, el procedimiento de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85: 2444, y las implementaciones computarizadas de estos algoritmos (tales como GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA y TFASTA

en el Wisconsin Genetics Software Package, Grupo Genético de Computación, Madison, Wis., E.U.A.). La identidad de secuencia también puede determinarse mediante el uso del algoritmo BLAST, descrito en Altschul y otros, 1990, J. Mol. Biol. 215:403-10 (mediante el uso de la configuración predeterminada publicada). El software para realizar el análisis BLAST puede estar disponible a través del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (a través de internet http://www. ncbi.nlm. nih.gov/). El algoritmo BLAST implica identificar primero pares de secuencias de alta puntuación (HSP) identificando palabras cortas de longitud W en la secuencia de consulta que coinciden o satisfacen alguna puntuación umbral T con valor positivo cuando se alinean con una palabra de la misma longitud en una secuencia de base de datos. T se refiere como el umbral de puntuación de la palabra vecina. Los aciertos de palabras vecinas iniciales actúan como semillas para iniciar búsquedas para encontrar HSP más largos. Los aciertos de palabras se extienden en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia hasta que pueda aumentarse la puntuación acumulativa del alineamiento. La extensión de los aciertos de palabra en cada dirección se detiene cuando se cumplen los siguientes parámetros: la puntuación de alineación acumulativa cae en la cantidad X de su valor máximo alcanzado; la puntuación acumulada llega a cero o más abajo, debido a la acumulación de una o más alineaciones de residuos de puntuación negativa; o se llega al final de cualquiera de las secuencias. Los parámetros del algoritmo BLAST W, T y X determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLAST puede usar por defecto una longitud de palabra (W) de 11, la matriz de puntuación BLOSUM62 (Henikoff y Henikoff, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915-10919) alineaciones (B) de 50, expectativa (E) de 10 (o 1 o 0,1 o 0,01 o 0,001 o 0,0001), M = 5, N = 4, y una comparación de ambas cadenas. Una medida de la similitud estadística entre dos secuencias mediante el uso del algoritmo BLAST es la probabilidad de suma más pequeña (P (N)), que proporciona una indicación de la probabilidad por la que se produciría una coincidencia entre dos secuencias de nucleótidos o aminoácidos al azar. En modalidades alternativas de la invención, las secuencias de nucleótidos o aminoácidos se consideran sustancialmente idénticas si la probabilidad de suma más pequeña en una comparación de las secuencias de prueba es menos de aproximadamente 1, preferentemente menos de aproximadamente 0,1, con mayor preferencia menos de aproximadamente 0,01 y con la máxima preferencia menos de aproximadamente 0,001.

Una indicación alternativa de que dos secuencias de ácido nucleico son sustancialmente complementarias es que las dos secuencias se hibridan entre sí en condiciones moderadamente rigurosas, o preferentemente rigurosas. La hibridación con secuencias unidas a filtro en condiciones moderadamente rigurosas puede realizarse, por ejemplo, en NaHPO4 0,5 M, dodecil sulfato de sodio (SDS) al 7 %, EDTA 1 mM a 65 °C y lavado en 0,2 x SSC/SDS al 0,1 % a 42 °C (ver Ausubel y otros (eds), 1989, Current Protocols in Molecular Biology, vol. 1, Green Publishing Associates, Inc. y John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, en p. 2.10.3). Alternativamente, la hibridación con secuencias unidas a filtro en condiciones rigurosas puede realizarse, por ejemplo, en NaHPO4 0,5 M, SDS al 7 %, EDTA 1 mM a 65 °C y lavado en 0,1 x SSC/SDS al 0,1 % a 68 °C (véase Ausubel, y otros (eds), 1989, supra). Las condiciones de hibridación pueden modificarse de acuerdo con métodos conocidos en dependencia de la secuencia de interés (ver Tijssen, 1993,Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology -- Hybridization with Nucleic Acid Probes, Parte I, Capítulo 2 "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid probe assays", Elsevier, New York). Generalmente, las condiciones rigurosas se seleccionan para que sean aproximadamente 5 ºC más bajas que el punto de fusión térmico para la secuencia específica a una fuerza iónica y un pH definidos. Por ejemplo, en una modalidad, el compuesto de la presente invención es un RNAi antisentido o un shRNA que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico de NRP1 o de la SEMA3A (preferentemente una secuencia humana).

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" en referencia a enfermedades o afecciones inflamatorias (por ejemplo, retinopatías, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, sepsis, etc.) se refiere a una reducción/mejora en uno o más síntomas o en una respuestas fisiológicas patológica asociadas con dicha enfermedad o condición. Los ejemplos no limitantes incluyen edema, hinchazón, picazón, dolor, hiperpermeabilidad vascular; integridad de la barrera hematorretiniana, aumento de la expresión de SEMA3A, VEGF y/o TGF-beta, reclutamiento/quimiotaxis de fagocitos mononucleares, producción y/o secreción de citocinas proinflamatorias, degeneración vascular o neuronal, etc.

Como se usa en la presente, el término "prevenir" o "prevención" en referencia a enfermedades o afecciones inflamatorias se refiere a una reducción en la progresión o una aparición tardía de al menos un síntoma asociado con la enfermedad o afección.

Los artículos "un", "una" y "el/la" se usan en la presente descripción para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

Los términos "que incluye" y "que comprende" se usan en la presente descripción para significar, y se reutiliza de manera intercambiable con, las frases "que incluye pero no se limita a" y "que comprende, pero no se limita a".

Los términos "tal como" se usa en la presente descripción para significar, y se usa de manera intercambiable con, la frase "tal como, pero sin limitarse a".

La presente invención se ilustra en mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Materiales y métodos (Ejemplos 2-9 y 12)

Generación de ratones LyzM-cre/Nrpfl/fl. Los ratones C57Bl/6 de tipo salvaje (WT) se adquirieron en The Jackson Laboratory. Los ratónes LyzM-Cre (Lyz2tm1 (cre) Ifo/J; número 004781) y ratones con NRP1 flanqueado por loxP (Nrp1tm2Ddg/J; número 005247) se compraron en The Jackson Laboratory y se alimentaron para obtener LyzM-cre/Nrpfl/fl con NRP1 deficiente células mieloides.

O_2-retinopatía inducida. Ratones lactantes (WT o LyzM-Cre (Laboratorio Jackson) o LysM-Cre/Nrp1$^{fl/fl}$) y sus madres adoptivas (CD1, Charles River) estuvieron expuestos al 75 % de O_2 desde el día 7 postnatal (P7) hasta el día 12 y regresó al aire ambiente (52). Este modelo sirve como un sustituto de las enfermedades neovasculares oculares humanas tal como la retinopatía diabética caracterizada por una fase tardía de angiogénesis patológica destructiva (53, 54). Al regresar al aire ambiente, se desarrolla neovascularización (NV) impulsada por hipoxia a partir de P14 (26). Los ojos se enuclearon en diferentes puntos de tiempo y las retinas se disecaron para análisis FACS o análisis de ARNm como se describe. En otros experimentos, las retinas diseccionadas se montaron en plano y se incubaron durante la noche con isolectina B4 fluoresceinada (1: 100) en CaCl 1 mM.$_2$ para determinar la extensión del área avascular o el área de neovascularización en P17 mediante el uso de ImageJ y el método SWIFT-NV (55).

FACS de retinas digeridas y bazo. Retinas de los ratones WT o LysM-Cre/Nrp1$^{fl/fl}$ se homogeneizaron e incubaron en una solución de 750 U/mL DNasel (Sigma) y 0,5 mg/mL de colagenasa D (Roche) durante 15 min a 37 °C con agitación suave. A continuación, los homogeneizados se filtraron con un colador de células de 70 µm y se lavaron en PBS + suero bovino fetal al 3 %. Las muestras de bazo se homogeneizaron y se incubaron con 1 mg/mL de colagenasa D durante 10 min a 37 °C. Los homogeneizados se lavaron en PBS + suero bovino fetal al 3 % y los sedimentos se resuspendieron y se incubaron en tampón de lisis (KCHO 10 mM$_3$; NH 150 mM$_4$Cl; EDTA 0,1 mM) durante 5 min a temperatura ambiente. Se incubaron suspensiones celulares (retina o bazo) con CD16/32 antirratón purificado con LEAF™ (Biolegend) durante 15 min a temperatura ambiente para bloquear los receptores Fc. Luego, las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con los siguientes anticuerpos: FITC antirratón/CD11b humano (Biolegend), PE/CY7 antirratón Ly-6G/Ly-6C (Gr-1; Biolegend), Pacific blue™ antirratón F4/80 (Biolegend), 7AAD (BD Biosciences) e IgG2A de rata conjugada con anti-mNeuropilina-1 aloficocianina (R&D Systems) o conjugada con aloficocianina de control de isotipo IgG2A de rata (R&D Systems).

Para el análisis de la expresión de CX3CR1 y CD45, se realizó una tinción extracelular adicional utilizando los anticuerpos mencionados anteriormente complementados con Alexa Fluor 700 anti-CD45.2 de ratón (Biolegend) e IgG de cabra conjugada con ficoeritrina anti CX3CR1 de ratón (R&D Systems) o isotipo de IgG de cabra. El control FACS conjugado con ficoeritrina se realizó en un dispositivo LSRII (BD Biosciences) y los datos se analizaron mediante el uso del software FlowJo ™ (versión 7.6.5).

Inyecciones de BrdU. A los ratones de tipo salvaje sometidos a OIR o mantenidos en condiciones normóxicas se les inyectó intraperitonealmente con 5-bromo-2-desoxiuridina (BrdU; Sigma) a la dosis de 1 mg/ratón disuelto en PBS a P13.

Análisis de incorporación de BrdU. La tinción se realizó en las células retinianas de ratones P14 WT. Las muestras se obtuvieron como se describió anteriormente. La tinción extracelular se realizó como se describió anteriormente (CD45.2 (intermedio/bajo); Gr-1-; CD11b +, F4/80 +; 7AAD). A continuación, las células se fijaron con tampón Cytofix/Cytoperm ™ (BD Biosciences) durante 30 min y se permeabilizaron con tampón Perm/Wash ™ (BD Biosciences) durante 10 min. A continuación, las células se trataron con 300 µg/mL de ADNasa durante 1 hora a 37 ºC y se lavaron con Perm/Wash ™. La tinción intracelular de BrdU se realizó mediante el uso de anticuerpos anti-BrdU-PE (Ebioscience) o IgG1 κ de ratón PE conjugado Isotipo Control (Ebioscience) durante 25 min a 4 ºC. A continuación, las células se lavaron en Perm/Wash ™ y se resuspendieron en PBS + suero bovino fetal al 3 % antes del análisis FACS en un LSRII (BD Biosciences).

Vitrectomía. Todos los pacientes diagnosticados previamente con PDR fueron seguidos y operados por un solo cirujano vitreorretiniano (FAR). Los pacientes control estaban siendo sometidos a tratamiento quirúrgico por patología no vascular (ERM (membrana epirretiniana) o MH (agujero macular)) por el mismo cirujano. En un quirófano, los pacientes se sometieron a cirugía bajo anestesia local retro/peribulbar. Se usó una solución de povidona yodada al 5 % para limpiar la piel periocular y se dejó la instilación tópica en el ojo y dentro del fondo de saco durante 5 minutos. Se realizó vitrectomía pars plana transconjuntival de tres puertos de calibre 25 a través de cánulas con válvula de calibre 25 (Alcon). Bajo visualización microscópica utilizando un sistema de visión de gran angular (Resight™, Zeiss), se colectó el vítreo sin diluir con un vitrector de calibre 25. Después de la biopsia vítrea, se abrió la línea de infusión y se realizó vitrectomía y pelado de la membrana de la forma habitual para tratar la hemorragia vítrea diabética y el desprendimiento de retina por tracción. A esto le siguió la fotocoagulación con endoláser panretiniano, el intercambio de aire y líquido y la inyección intravítrea de anti-VEGF.

Cuantificación de la proteína SEMA3A por ELISA. Las muestras de vítreo se congelaron en hielo seco e inmediatamente después de la biopsia y se almacenaron a -80 °. Las muestras se centrifugaron a 15 000 xg durante 5 minutos a 4 °C antes del análisis. Los niveles de SEMA3A se cuantificaron en sobrenadantes mediante el uso de

ensayos de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) siguiendo las instrucciones del fabricante (USCN Life Science Inc.).

Evaluación de los niveles de proteína SEMA3A mediante transferencia Western. Se evaluaron volúmenes iguales de fluido vítreo (20 uL) de pacientes con PDR y de controles mediante la técnica estándar SDS-PAGE para detectar la presencia de SEMA3A (Abcam).

Análisis de PCR en tiempo real. El ARN se aisló mediante el uso del kit GenElute™ Mammalian Total RNA Miniprep (Sigma) y se digirió con DNasa I para evitar la amplificación del ADN genómico. La transcripción inversa se realizó mediante el uso de la transcriptasa inversa M-MLV (Life Technologies) y la expresión génica se analizó utilizando Sybr™ Green (BioRad) en una máquina de PCR en tiempo real ABI Biosystems. Se usó β-actina como gen de referencia (véase la Tabla 2 en el Ejemplo 10 para obtener detalles sobre la secuencia de los oligonucleótidos usados.

Inmunohistoquímica. Para la visualización de la vasculatura pan-retiniana, las retinas montadas en plano se tiñeron con lectina I de Griffonia (Bandeiraea) Simplicifolia marcada con rodamina (Vector Laboratories, Inc.) en CaCl 1 $mM._2$ en PBS para vasculatura retiniana y anticuerpo anti-Neuropilina-1 de rata, (IgG de cabra; R&D Systems) e IBA1 (policlonal de conejo; Wako).

Cultivo primario de macrófagos peritoneales. Se anestesiaron ratones adultos WT o LyzMcre/NRP1fl/fl con isoflurano al 2 % en oxígeno 2 L/min y luego se sacrificaron mediante dislocación cervical. Luego, se realizó una pequeña incisión en la piel abdominal del ratón. Se estiró la piel a cada tamaño del ratón y se lavó la cavidad peritoneal con 5 mL de PBS más FBS al 3 % durante 2 min. Luego, las células recolectadas se centrifugaron durante 5 min a 1000 rpm, se resuspendieron en medio (DMEM F12 más FBS al 10 % y estreptomicina/penicilina al 1 %) y se colocaron en placas. Después de 1h de cultivo a 37 °C bajo una atmósfera de 5 % de CO_2, el medio se cambió y las células se cultivaron durante las siguientes 24 h en las mismas condiciones antes de su uso en los ensayos de Transwell migración o de citocinas.

Ensayo de migración Transwell. Los ensayos de migración se realizaron en placas de 24 pocillos con inserciones de poros de 8 µm. En la cámara superior se añadieron macrófagos peritoneales primarios (5 x 105 células) resuspendidos en 200 µL de medio (DMEM F12 más FBS al 10 % y estreptomicina/penicilina al 1 %). 800 µL de medio con o sin factores migratorios: se añadió a la cámara inferior MCP-1 (100 ng/mL), SEMA3A (100 ng/mL) y $VEGF_{165}$ (50 ng/mL). Se permitió que las células migraran a través de la membrana del inserto durante la noche a 37 °C bajo una atmósfera de 5 % de CO_2. En algunos experimentos, las células se pretrataron primero con Y-27632 (Sigma), inhibidor selectivo de ROCK (proteína serina/treonina quinasa formadora de espiral asociada a Rho) (100 µg/ml) durante 1 h a 37 ºC. A continuación, los insertos se lavaron con PBS y las células que no migraban se limpiaron de la superficie superior de la membrana del inserto con bastoncillos de algodón. Luego, las membranas con células migradas se fijaron con paraformaldehído (PFA) al 4% durante 20 minutos, se lavaron dos veces con PBS y se montaron en el portaobjetos. Las células se tiñeron usando medio de montaje con DAPI (Vector Laboratories, Inc.). Luego, se fotografiaron 9 campos aleatorios por cada membrana usando un microscopio de fluorescencia invertido con un aumento de 20x y las células se contaron usando el software ImageJ.

Ensayo de explantes coroideos y brotación microvascular. Los *ex vivo* explantes de coroides y cuantificación de brotes microvasculares como se describió anteriormente (56). Brevemente, coroides de LysM-Cre/$Nrp1^{+/+}$y LysM-Cre/$Nrp1^{fl/fl}$ se diseccionaron ratones (n = 6 para cada condición) poco después de enuclear los ojos. Después de sembrar coroides segmentados en placas de cultivo de tejidos de 24 pocillos y cubrir con MatrigelTM (BD Biosciences), las muestras se trataron con medio EGM™-2, medio EGM-2 con liposoma lleno de PBS (liposoma-PBS) o medio EGM™-2 con liposoma lleno de sal disódica del ácido diclorometilendifosfónico (liposoma-clodronato) (Sigma). El envasado de liposomas se realizó de acuerdo con (57). Doce horas más tarde, se retiraron de los pocillos los liposomas que contenían compuestos pasajeros y se lavaron con PBS. Macrófagos de cultivos de macrófagos peritoneales primarios (de LysM-Cre/$Nrp1^{+/+}$ o LysM-Cre/$Nrp1^{fl/fl}$ ratones) a cultivos de explantes coroideos para investigar el impacto de los macrófagos en la germinación microvascular.

NRP1 recombinante soluble. Se inyectaron vía intravítrea ratones de tipo salvaje sometidos a OIR con rmNRP1 Trampa-1 (Figuras 19C y 20R, SEQ ID NO: 25) del plásmido (29) o R&D Systems en P12.

Se utilizan proteínas recombinantes. Concentración utilizada de CCL2/JE/MCP-1 de ratón recombinante (de E. coli) (R&D Systems) *in vitro* Concentración usada de quimera Fc SEMA3A humana recombinante 100 ng/ml (de la línea celular de mieloma murino, NS0) (R&D Systems) *in vitro* 100 ng/ml. -VEGF humano $recombinante_{165}$ (PeproTech) concentración utilizada *in vitro* 50 ng/ml.

Análisis estadísticos. Los datos se presentan como media ± s.e.m. Se utilizó la prueba T de Student y ANOVA, cuando fue apropiado, para comparar los diferentes grupos; una P <0,05 se consideró estadísticamente diferente. Para el ELISA, el análisis estadístico se realizó utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney (GraphPad Prism).

Aprobación del estudio: Muestras humanas. Obtuvimos la aprobación del protocolo clínico en humano y del formulario de consentimiento informado por el comité de ética del Maisonneuve-Rosemont Hospital (HMR) (Ref. CER: 10059) y

el reclutamiento de pacientes para la toma de muestras de biopsia vítrea del núcleo local de pacientes afectados con T1DM o T2DM. Todo el procedimiento se realizó como un procedimiento ambulatorio en la sala de procedimientos menores dentro de la clínica ambulatoria del Departamento de Oftalmología del Hospital Maisonneuve-Rosemont. Todos los instrumentos se abrieron y manipularon de manera estéril. El estudio se ajusta a los principios de la declaración Helsinki.

Aprobación del estudio: Animales. Todos los estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO) para el uso de animales en la investigación oftálmica y de la visión y fueron aprobados por el Comité de Cuidado Animal de la Universidad de Montreal de acuerdo con las pautas establecidas por el Canadá. Consejo de Cuidado Animal. Los ratones C57Bl/6 de tipo salvaje (WT) se adquirieron en The Jackson Laboratory. Ratones LyzM-Cre (Lyz2tm1(cre)Ifo/J; número 004781) y ratones con Neuropilina 1 flanqueada por loxP (Nrp1tm2Ddg/J; número 005247) se adquirieron en The Jackson Laboratory.

Tabla 3: Características de los pacientes de vitrectomía

Muestra	Edad	Tipo de Db	Duración (años)	Retinopatía	Análisis
C1	74	na	na	MH	WB/ELISA
C2	54	na	na	MMD	WB/ELISA
C3	72	na	na	ERM	WB/ELISA
C4	77	na	na	ERM	WB/ELISA
C5	82	na	na	MH	WB/ELISA
C6	62	na	na	ERM	ELISA
C7	65	na	na	MH	ELISA
C8	69	na	na	ERM	ELISA
C9	75	na	na	MH/Catarata	ELISA
C10	77	na	na	*Ret.Det.*	ELISA
C11	69	na	na	ERM	ELISA
C12	68	na	na	ERM	ELISA
C13	81	na	na	ERM	ELISA
C14	70	na	na	ERM	ELISA
C15	65	na	na	MH	ELISA
C16	74	na	na	MH	ELISA
C17	75	na	na	MH	ELISA
PDR1	62	2	13	PDR	WB/ELISA
PDR2	79	2	33	PDR	WB/ELISA
PDR3	73	2	15	PDR	WB/ELISA
PDR4	74	2	10	PDR	WB/ELISA
PDR5	54	1	20	PDR	WB/ELISA
PDR6	60	2	34	PDR	WB/ELISA
PDR7	77	2	34	PDR	WB/ELISA
PDR8	71	2	10	PDR	ELISA
PDR9	35	-	-	PDR	ELISA
PDR10	69	2	40	PDR	ELISA
PDR11	78	-	5	PDR	ELISA
PDR12	36	2	-	PDR	ELISA
PDR13	81	1	30	PDR	ELISA
PDR14	70	2	30	PDR	ELISA
PDR15	74	-	35	PDR	ELISA
PDR16	67	2	30	PDR	ELISA
PDR17	69	2	2	PDR	ELISA

MH : Agujero macular
MMD : Degeneración macular miópica
ERM : Membrana epirretiniana
PDR : Retinopatía diabética proliferativa
Ret.Det. : Desprendimiento de retina

Ejemplo 2

El NRP1 identifica una población de fagocitos mononucleares (MP) que se movilizan secundarios a una lesión vascular

Para determinar si los MP (fagocitos mononucleares), tales como la microglía o los macrófagos, participan en la patogénesis vascular asociada con las retinopatías proliferativas, el análisis FACS se llevó a cabo en primer lugar en las retinas de ratón completas para dilucidar la cinética de la acumulación de macrófagos/microglías a lo largo de la

evolución de la retinopatía inducida por oxígeno. (OIR, Figura 1A, 75 % de oxígeno de P7-P12 (días postnatal de 7-12) para inducir vaso obliteración y aire ambiental hasta P17 para lograr la neovascularización prerretiniana máxima (26,33)) (Figuras 1B,E,H). Los resultados revelaron un número significativamente mayor de células microgliales/macrófagos en la retina (células Gr-1-, F4/80 +, CD11b +, datos no mostrados) en OIR en todos los puntos de tiempo analizados, incluido un aumento del 36 % durante la fase vaso obliterativa en P10 (P = 0,0004) (Figura 1C), un aumento del 63 % durante la fase neovascular en P14 (P <0,0001) (Figura 1F) y un aumento del 172 % durante la neovascularización máxima en P17 (P = 0,0006) (Figura 1I).

Es importante destacar que en cada punto de tiempo investigado, observamos un aumento proporcional en MP positivos para NRP1 en OIR con un aumento del 37 % en P10 (P = 0,0240) (Figura 1D), 61 % en P14 (P = 0,0196) (Figura 1G) y 155 % en P17 (P = 0,0058) (Figura 1J), lo que sugiere que esta subpoblación de MP positivos para NRP1 se estaba reclutando en la neurorretina durante la progresión de la enfermedad. Para todos los experimentos de OIR, se registraron los pesos de las crías de ratón (datos no mostrados) para determinar la salud metabólica adecuada (35).

Para establecer el papel del NRP1 residente en los MP en la retinopatía, se generó una desactivación génica específica de NRP1 mieloide cruzando ratones con Nrp1 flanqueado por loxP con ratones LysM-Cre (36) produciendo progenie LysM-Cre/Nrp1$^{fl/fl}$. Los ratones resultantes mostraron un ~disminución del 80 % en la expresión de NRP1 en MP retinianos en comparación con LysM-Cre/Nrp1$^{+/+}$ controles de compañeros de camada (P = 0,0004) (Figura 1K). Es de destacar que los ratones dieron negativo para la mutación rd8 del gen Crb1 (37). LysM-Cre/Nrp1$^{fl/fl}$ los ratones no mostraron ninguna diferencia en el peso corporal, el tamaño o la actividad en campo abierto en comparación con los compañeros de camada durante el período de experimentación (de P1 a P17) (datos no mostrados) y tenían un número similar de microglía retiniana residente (datos no mostrados). Sorprendentemente, la deleción de NRP1 en las células mieloides anuló por completo la entrada de macrófagos/microglía en P10 y P14 OIR (Figura 1L-O), lo que revela el papel fundamental de este receptor en la quimiotaxis de MP durante las primeras etapas de la lesión retiniana isquémica. En P17, después de la neovascularización patológica máxima, la infiltración de MP ocurre en gran medida independiente de NRP1 (Figura 1P, Q y R). De acuerdo con una identidad microglial potencial, las células Gr1-/CD11b+/F4/80+ que expresan NRP1 identificadas anteriormente expresan niveles altos de CX3CR1 y niveles intermedios/bajos de CD45 (Figura 1S y datos no mostrados). Como era de esperar, en LysM-Cre/Nrp1$^{fl/fl}$ retinas, los MP altos de CD45low/CX3CR1 carecen de NRP1 (Figura 1T).

Ejemplo 3

Las células mieloides NRP1$^+$ se localizan en lugares de neovascularización patológica en la retina

Dada la afluencia pronunciada de macrófagos/microglía NRP1$^+$ durante la OIR, se determinó a continuación, la localización de estas células durante la progresión de la enfermedad. La inmunofluorescencia en monturas planas retinianas reveló que los macrófagos/microglía NRP1 positivos (coetiquetados con IBA1 y NRP1) estaban íntimamente asociados con mechones patológicos nacientes en P14 de OIR (Figuras 2A-C) así como también con mechones maduros en P17 de OIR (Figura 2D-F). Las flechas blancas en las Figuras 2B y 2E apuntan a MP positivos para NRP1 asociados con mechones prerretinianos. El NRP1 también se expresó por células endoteliales en el endotelio de los mechones neovasculares como se informó anteriormente (21). De acuerdo con los datos presentados en la Figura 1, los ratones LysM-Cre/Nrp1fl/fl tenían un menor número de macrófagos/microglía y una neovascularización menos pronunciada (ver más abajo para la cuantificación completa) (Figuras 2 G-K).

Ejemplo 4

La SEMA3A se eleva en el vítreo de los pacientes que sufren de retinopatía diabética

Para establecer la relevancia clínica de nuestros hallazgos sobre el papel obligado del NRP1 en la quimiotaxis de MP en la retinopatía, se determinaron las concentraciones de la SEMA3A directamente en el vítreo de pacientes que padecían PDR activa. Se obtuvieron diecisiete muestras de vítreo sin diluir de pacientes que padecían PDR y 17 de pacientes de control con patología no vascular. Las características detalladas de los pacientes se incluyen en la Tabla 1 (Ejemplo 1). Los pacientes control (20) presentaban patología no vascular y mostraban signos de daño retiniano no relacionado con la diabetes, tal como la tensión de tracción en la vasculatura (Figuras 3A,B (flecha blanca)) secundaria a tejido fibrótico y abombamiento macular (Figura 3C). Por el contrario, todas las retinas de los pacientes con PDR mostraron signos de disco (Figura 3D) o neovascularización prerretiniana (Figura 3F), con microvasos altamente permeables (fuga de colorante fluorescente) (recuadros en las Figuras 3D,G), microaneurismas (Figura 3D-G) y tejido cicatricial fibroso, indicativo de retinopatía avanzada (Figura 3G). Adicionalmente, los pacientes mostraron alguna evidencia de edema macular debido a la función comprometida de la barrera vascular, incluida la formación de cistoides (punta de flecha blanca) debido a la coalescencia focal del fluido extravasado (Figura 3H).

De acuerdo con su papel en la PDR, la detección de SEMA3A basada en ELISA reveló concentraciones 5 veces más altas de la proteína en el humor vítreo de los pacientes con PDR en comparación con el vítreo de los pacientes de control (P = 0,0132) (Figura 3I). Los resultados se confirmaron mediante análisis de transferencia Western en volúmenes iguales de vítreo donde la SEMA3A (isoformas de 125 y 95 kDa) (38, 39) estaban elevados en pacientes

con PDR (Figura 3J). Por tanto, la regulación por incremento de la SEMA3A en el vítreo se induce en la patología ocular diabética.

Ejemplo 5

Los ligandos de NRP1 son inducidos en la capa de células ganglionales durante la OIR

Para obtener un perfil cinético preciso de la expresión de los dos ligandos prominentes de NRP1 en la retinopatía proliferativa, los niveles de *SEMA3A* y *VEGF* se determinaron los mensajes en el modelo de ratón de OIR. La PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) en retinas completas reveló que *SEMA3A* fue fuertemente inducida en OIR tanto durante la fase hiperóxica (vasodegenerativa) en P10 como en la etapa isquémica/neovascular de P12 a P17 (Figura 4A). La inducción observada se produjo en las retinas de tipo salvaje y en las LysM-Cre/Nrp1fl/fl. Por el contrario, como se esperaba, *VEGF* las transcripciones aumentaron exclusivamente en la fase isquémica de OIR de P12 a P17 (Figura 4B). Es importante destacar que, *VEGF* fue significativamente menos inducido en LysM-Cre/Nrp1fl/fl en comparación con las retinas de tipo salvaje (aumentó mínimamente en P12 (P = 0,0451) y ~55 % más bajo en P14 en comparación con OIR de tipo salvaje (P = 0,0003)) (Figura 4B) indicativo de una retina más saludable.

A continuación, se realizó una microdisección de captura con láser (LCM) seguida de RT-qPCR en las capas retinianas de las zonas avasculares para identificar la fuente de *SEMA3A* y *VEGF* mensajes en OIR (Figura 4C). Ambos *SEMA3A* y *VEGF* se indujeron fuertemente en la capa de células ganglionares con *VEGF* también aumentando en la capa nuclear interna (Figura 4D, E). Por tanto, la fuente de ambos ligandos es geográficamente coherente con la localización de MP retinianos (Figura 2).

Ejemplo 6

Los fagocitos mononucleares (MP) no proliferan en la retina después de una lesión vascular

Para determinar si el aumento observado en NRP1 + MP se debió a un influjo de la circulación sistémica o a un aumento en la proliferación de MP dentro de la retina, se investigó la proliferación retiniana local de estas células. Los ratones se inyectaron sistémicamente con BrdU a P13 (24 horas antes del sacrificio) y se llevó a cabo el análisis FACS en retinas (Figura 5A) y bazos (Figura 5B). Dentro de la retina, los MP de Gr1-/CD11b+/F4/80+ no mostraron una proliferación significativa (P = 0,4708). Se observó una proliferación considerablemente mayor en los bazos. No se observaron diferencias significativas entre Normoxia y OIR (Figura 5C). La falta de proliferación de MP en la retina sugiere que la acreción notada de MP NRP1 + durante la retinopatía tiene un origen sistémico.

Ejemplo 7

La SEMA3A y el $VEGF_{165}$ movilizan MP a través de NRP1

A la luz del requerimiento de NRP1 para la movilización de células mieloides a sitios de lesión vascular (Figura 1), así como también la inducción de los principales ligandos de NRP1 en la retinopatía (Figura 3-4) y el probable origen sistémico de estas células (Figura 5), se determinó la propensión de estas señales a provocar quimiotaxis de MP. Se aislaron cultivos primarios de macrófagos de ratones de tipo salvaje y se sometieron a un ensayo de migración en cámara de Transwell Boyden. Tanto la SEMA3A (100 ng/mL) (P <0,0001) como el $VEGF_{165}$ (50 ng/mL) (P = 0,0027) provocaron la quimiotaxis de macrófagos a magnitudes similares a la del control positivo MCP-1 (100 ng/mL) (P <0,0001) (Figuras 6A, B). Estos datos se validaron demostrando que Y-27632, un inhibidor selectivo ROCK (proteína serina/treonina quinasa formadora de espiral asociada a Rho) abolió sus propiedades quimiotácticas. ROCK está aguas abajo de la señalización de NRP1 (40) y se sabe que media la migración de monocitos (41). La migración de VEGF se redujo parcialmente pero no significativamente, lo que sugiere una contribución de receptores alternativos como VEGFR1 tal como se informó recientemente (33). De acuerdo con el papel de NRP1 en la quimiotaxis mediada por SEMA3A y VEGF, los macrófagos de los ratones LysM-Cre/$Nrp1^{fl/fl}$ respondieron de forma única a MCP-1 y no fueron movilizados por SEMA3A o VEGF (Figura 6C).

Ejemplo 8

Los macrófagos NRP1 + potencian la germinación microvascular *ex vivo.*

Para investigar el impacto de los macrófagos que expresan NRP1 en la angiogénesis microvascular, el tejido coroideo de ratones LysM-Cre/$Nrp1^{+/+}$ o de los ratones LysM-Cre/$Nrp1^{fl/fl}$ se aislaron y crecieron en Matrigel ™ para evaluar la germinación microvascular. En la coroides de los ratones LysM-Cre/$Nrp1^{fl/fl}$ brotan ~20 % menos de microvasos en comparación con los de ratones LysM-Cre/$Nrp1^{+/+}$ (P = 0,018) (Figura 7A). Para investigar el papel de los macrófagos NRP1 + en la promoción de la germinación microvascular, se usaron liposomas de clodronato para eliminar los macrófagos endógenos de los tejidos coroideos aislados. En explantes de los ratones LysM-Cre/$Nrp1^{fl/fl}$ y LysM-Cre/$Nrp1^{+/+}$, los liposomas que contienen PBS (es decir, el control del vehículo) no tuvieron ningún impacto en la germinación vascular, pero los liposomas de clodronato redujeron la germinación microvascular por ~60 % (P = 0,0114 para LysM-Cre/$Nrp1^{+/+}$ coroides y P = 0,0007 para LysM-Cre/$Nrp1^{fl/fl}$ coroides) (Figuras 7B-E). Para verificar si los

macrófagos NRP1$^+$ tienen una propensión a promover la angiogénesis, se extrajeron los macrófagos peritoneales de ratones LysM-Cre/*Nrp1*$^{+/+}$ o LysM-Cre/*Nrp1*$^{fl/fl}$, y se introdujeron en cultivos de explantes de coroides que habían sido previamente tratados con liposomas de clodronato y lavados. Los macrófagos de ratones LysM-Cre/*Nrp1*$^{+/+}$ potenciaron de fuerte manera la germinación microvascular en un 50-100 % en comparación con los macrófagos de ratones LysM-Cre/*Nrp1*$^{fl/fl}$ (P = 0,0068 para LysM-Cre/*Nrp1*$^{+/+}$ coroides y P = 0,0491 para LysM-Cre/*Nrp1*$^{fl/fl}$ coroides) (Figuras 7D y E) e independiente del genotipo del explante coroideo.

Ejemplo 9

La deficiencia en NRP1 residente de mieloides reduce la degeneración vascular y la neovascularización patológica en la retinopatía

Dado el papel obligado de la señalización de células NRP1 en la infiltración de MP durante las primeras etapas de OIR (Figura 1), se determinó a continuación el impacto de la ablación específica de células mieloides de NRP1 en la progresión de la enfermedad. Al salir del 75 % O_2 en P12, los ratones LysM-Cre/Nrp1fl/fl mostraron niveles significativamente más bajos de vasoobliteración retiniana en comparación con los controles de tipo salvaje (P = 0,0011) y LysM-Cre/Nrp1+|+ (P <0,0001) (Figuras 8A, B). Esto puede atribuirse a niveles más bajos de IL-1β presentes en las retinas de ratones LysM-Cre/Nrp1fl/fl (datos no mostrados). Es importante destacar que en P17, cuando la neovascularización patológica alcanza su punto máximo (26), la deleción de NRP1 residente en mieloide redujo profundamente las áreas avasculares (~35 % en comparación con el tipo salvaje (P <0,0001) y ~30 % en comparación con ratones LysM-Cre/Nrp1$^{+|+}$ (P = 0,0008)) (Figuras 8C, D). A su vez, se observaron reducciones significativas en la neovascularización prerretiniana destructiva asociada con la retinopatía isquémica (~36 % en comparación con el tipo salvaje (P = 0,0008) y ~34 % en comparación con ratones LysM-Cre/Nrp1+|+ (P = 0,0013)) (Figuras 8E, F).

Ejemplo 10

Preparación de Trampas neutralizantes solubles SEMA3A

Se generaron trampas de alta afinidad para inhibir/neutralizar SEMA3A. Estas trampas se derivaron de la Neuropilina 1 (NRP1) y se acoplaron opcionalmente a la etiqueta 6X-His o proteínas FC (véanse las Figuras 19, 20 y 27 y la Tabla 1). Se generaron diversas variantes que comprendían el dominio extracelular de NRP1 completo o variantes funcionales capaces de mantener la unión de SEMA3A. Se generaron trampas que contenían un dominio b1 (que se une a VEGF) y que incluían una mutación neutralizante de VEGF165. Se demostró que las trampas se expresan y secretan altamente en células humanas transformadas. Se desarrollaron protocolos simples de purificación y formulación para producir muestras de trampa para SAR y estudios de eficacia a seguir *in vivo*.

Métodos

Cultivo celular y material. La Neuropilina 1 humana (acceso a GenBank ™ NM_003873, SEQ ID NO: 66) se adquirió de Origene Inc. El clon de origen comprende una mutación conservadora en el aminoácido 140 que cambia la leucina por una isoleucina. Las células 293T (ATCC) se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco complementado con suero de ternera fetal al 10 %. El vector pFUSE-hIgG1-Fc1 se adquirió de InvivoGen Inc.

Clonación. El dominio extracelular de la Neuropilina-1 (residuos 1-856), o porciones del mismo, se amplificaron por PCR a partir del clon RC217035 de Origene mediante el uso de la polimerasa de alta fidelidad Phusion™ (New England Biolabs) y se clonaron en el EcoR1-BglII de pFUSE-hIgG1-Fc1 en marco con la secuencia codificante de FC-1 humana. Las construcciones que codifican las versiones solubles de las trampas se generaron insertando una secuencia que codifica un sitio de escisión de proteasa TEV seguido de residuos 6X His y un codón de terminación cadena arriba de la porción que codifica FC de las correspondientes construcciones FC. Se introdujeron deleciones adicionales (b1, b1b2) o mutaciones de unión a VEGF165 (por ejemplo, Y297A) mediante el uso del kit de mutagénesis dirigida al sitio Q5 (NEB). Todas las secuencias de las construcciones se verificaron mediante secuenciación de Sanger (Genome Quebec). Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos de las trampas ensambladas se representan en las Figuras 20 y 27.

Evaluación de la expresión de trampas en células humanas. Las construcciones que codifican las trampas de ratón y humano se transfectaron en células 293T. Las células se cultivaron durante 48 horas después de la transfección en medio FreeStyle™ 293 (Invitrogen). Se prepararon lisados celulares a partir de células 293T 48 horas después de las transfecciones. Las células se lavaron extensamente con PBS y se lisaron en tampón de lisis enfriado con hielo (HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, MgCl2 1,5 mM, Triton X-100 al 1 % y glicerol al 10 %) complementado con cantidades estándar de inhibidores de proteasa (AEBSF, TPCK, TLCK, aprotinina, leupeptina, pepstatina y E64, Sigma). Los lisados celulares se aclararon mediante micro centrifugación (12 000 g, 20 minutos). Las concentraciones de los lisados se determinaron mediante micro BCA estándar (Sigma). Se cargaron cantidades iguales de proteína en geles en gradiente de PAGE-SDS al 5-20 % y se transfirieron a PVDF (Amersham). Los medios acondicionados aclarados de las células transfectadas se incubaron con proteína A sefarosa (Pharmacia) o resina Talon (Clontech) para FC o etiqueta 6xHis. Las resinas se lavaron con PBS y se diluyeron en tampón de muestra 2X PAGE-SDS antes de la separación y transferencia en gel. Los anticuerpos usados en las inmunotransferencias fueron el anti-Neuropilina-

1 humana (Cell signaling), el anti-6X-HIS monoclonal de ratón (In Vitrogen) y el IgG reportero anti-humano, ratón y conejo ligado a HRP (BioRAD). Todos los anticuerpos se usaron a una dilución 1/2000. La señal quimioluminiscente se capturó mediante el uso de un sistema de obtención de imágenes Fuji después de la incubación de membranas con ECL (Amersham).

Trampas de expresión y purificación. Se transfectaron células 293-T con plásmidos que codifican las diversas trampas mediante los métodos de transfección estándar de precipitación de polietilamina (PEI) o fosfato cálcico. Al día siguiente, las células se lavaron dos veces con medio sin suero y se alimentaron con medio completo sin suero (medio Free style 293, InVitrogen). El medio acondicionado se colectó después de 60-72 horas de crecimiento en medio sin suero y se eliminó de los restos celulares mediante centrifugación en balde oscilante (2000 RPM, 20 minutos). Las trampas de FC se purificaron a partir de medios acondicionados de células 293T transfectadas mediante pase sobre proteína A o G sefarosa (Pharmacia) seguido de lavados extensos con PBS y eluciones con glicina 0,1 M pH 3,0. Las fracciones de elución se neutralizaron inmediatamente mediante la adición de 1/10 de volumen de Tris 1 M pH 8 y 1/10 de volumen de 10X PBS pH 7,4. Las trampas solubles marcadas con 6X HIS se purificaron a partir de medios acondicionados de células 293T transfectadas mediante pase sobre agarosa Talon (Clontech) seguido de lavados extensos con PBS y eluciones de imidazol escalonadas (intervalo 10 a 150 µM típicamente). Se analizaron muestras de fracciones de purificación de trampas en geles de PAGE-SDS en gradiente de 5-15 % o 5-20 %. El gel se tiñó mediante el uso del kit de tinción Safely Blue (InVitrogen).

Formulación estéril de trampas purificadas para *in vivo* inyecciones. Las fracciones de elución de las purificaciones de 40 mL de medio acondicionado se combinaron y se diluyeron hasta un volumen total de 10 mL en PBS. Las proteínas trampas diluidas se esterilizaron mediante filtración a través de un filtro de baja unión a proteínas de 0,2 uM (Progene). Las soluciones de proteína se concentraron y se intercambió tampón con PBS en dispositivos de concentración de PES estériles (Pierce, MWCO nominal 30 Kd). Muestras de trampas concentradas estériles (~30-50 uL) se analizaron y se tiñeron en PAGE-SDS como se describió anteriormente.

Ejemplo 11

Afinidad de trampas para SEMA3A Y VEGF

Producción de AP-$VEGF_{165}$. la secuencia codificante de la variante 1 de VEGF165 humano (NM_001025366) se subclonó en el vector pAPtag5 (GenHunter), en marco con un dominio de fosfatasa alcalina (AP-VEGF165). Se transfectaron células HEK293T con la construcción AP-VEGF165 mediante el uso del método de transfección de polietilenimina (PEI). Después de la etapa de transfección durante la noche, las células se cultivaron durante 60 horas adicionales en medio sin suero (In vitrogen). Los medios celulares se colectaron y se concentraron en un dispositivo PES (Pierce). El ligando AP-VEGF165 concentrado se analizó en PAGE-SDS y se cuantificó mediante el uso tinción segura SimplyBlue (tecnologías Life).

Ensayos de unión Sema 3A y AP-$VEGF_{165}$. Las curvas de saturación para las determinaciones de la Kd de unión a SEMA 3A o VEGF165 se obtuvieron como sigue. Los pocillos de placas de 96 pocillos de alta unión a proteínas (Maxisorp, Nunc) se recubrieron con trampas purificadas diluidas en PBS y se bloquearon posteriormente con tampón de unión (PBS que contenía caseína al 2 % y Tween 20 al 0,05 %). Los ligandos SEMA3A-FC (R&D systems) o AP-VEGF165 se diluyeron en tampón de unión en un amplio intervalo de concentraciones y se añadieron a los pocillos. Después de una incubación durante la noche, los pocillos se lavaron con PBS que contenía 0,05 % de Tween. La SEMA3a-FC unida se detectó mediante el uso de un sustrato anti-IgG humana unido a HRP (Biorad) y ECL (Pierce). Alternativamente, se detectó AP-VEGF165 unido mediante el uso del sustrato estrella CPD (Roche). La señal quimioluminiscente se adquirió en un lector TECAN. La constante de disociación Kd se determinó mediante el ajuste de curvas no lineales mediante el uso del software de prisma Graph Pad.

Se ha evaluado la afinidad relativa de las trampas de la presente invención para la SEMA3A y el VEGF. Las trampas se prepararon como se describió en el Ejemplo 10. En la Figura 19 también se proporciona una representación esquemática de las trampas probadas.

Tabla 4 Constante de disociación de la SEMA3A y el VEGF para varias trampas

Trampa	Unión SEMA 3A-FC (nM)	Unión de VEGF165 (nM)	**SEQ ID NO:** (aa y nts)
G	0,8	6,75	SEQ ID NO: 38,39
O	1,05	N.D.	SEQ ID NO: 40, 41
M	0,95	20,13	SEQ ID NO: 42, 43
N	>1000	>250	SEQ ID NO: 44, 45
R	6,15	N.D.	SEQ ID NO:46, 47
W	1,14	20,73	SEQ ID NO:52, 53
Y	>750	N.D.	SEQ ID NO: 56, 57
Z	4,44	66,96	SEQ ID NO: 62, 63
AB	N.D.	29,51	SEQ ID NO: 58, 59
AC	4	No unión	SEQ ID NO: 60, 61

Las trampas de NRP1 solubles de la presente invención se unen más eficientemente a la SEMA3A que a al VEGF. Tal preferencia por la SEMA3A resultó sorprendente ya que se considera que la SEMA3A y el VEGF tienen normalmente la misma afinidad general por el NRP1. Una mayor afinidad por la SEMA3A puede ser ventajosa en condiciones en las que se prefiere la inhibición de la SEMA3A sobre la inhibición del VEGF y puede reducir los efectos secundarios asociados con la inhibición de VEGF.

Ejemplo 12

La administración terapéutica intravítrea de NRP1 soluble reduce la infiltración de MP y la neovascularización patológica en la retinopatía

Para determinar el potencial de traducción de los hallazgos anteriores, a continuación se empleó como trampa un polipéptido NRP1 mTrampa 1 de ratón recombinante soluble (rm) (Figuras 19C y 20R que comprenden los dominios a1, a2, b1, b2 y c de SEQ ID NO.25) para secuestrar ligandos de NRP1 inducidos por OIR. Una única inyección intravítrea de rmNRP1 en P12 condujo a una reducción del 30 % en P14 (P = 0,0282) en el número de microglías presentes en las retinas sometidas a OIR (Figura 9A). Este hallazgo da fe de la potencia de NRP1 soluble (1 µl de 50 µg/mL) para comprometer la movilización microglial. La administración intravítrea de NRP1 soluble provocó una significativa ~Disminución del 40 % en la angiogénesis prerretiniana patológica en comparación con los controles inyectados con vehículo (P = 0,0025) (Figuras 9B, C). Juntos, estos datos sugieren que la neutralización de ligandos de NRP1 es una estrategia eficaz para reducir la neovascularización destructiva en la retinopatía.

Ejemplo 13

Materiales y Métodos para modelos de sepsis- Ejemplos 14 a 19

Modelo de ratón de sepsis. Los estudios se realizaron de acuerdo con las regulaciones de las Directrices canadienses para el uso de animales en la investigación del Canadian Council on Animal Care. Se suministraron inyecciones de LPS por vía intraperitoneal (i.p.) en ratones C57BL/6 de 6-8 semanas de edad.

Ensayo de supervivencia. Para la generación de datos de supervivencia, los ratones se expusieron a una única inyección intraperitoneal de LPS a 25 mg/kg, en un volumen de casi 100 uL ajustado al peso del ratón. Luego, los ratones fueron monitoreados hasta alcanzar los puntos límite críticos definidos por el Consejo Canadiense de Cuidado Animal.

Medición de citocinas proinflamatorias. Para la evaluación de las citocinas proinflamatorias, los ratones se expusieron ip con una única inyección intraperitoneal de LPS a 15 mg/kg y se sacrificaron en varios puntos de tiempo hasta 24 horas. Se extrajeron tejidos (cerebro, hígado, riñón) y se aisló el ARNm mediante el uso del kit GenElute™ Mammalian Total RNA Miniprep (Sigma) y se digirió con DNasa I para evitar la amplificación del ADN genómico. La transcripción inversa se realizó mediante el uso de transcriptasa inversa M-MLV y la expresión génica se analizó mediante el uso de SybrGreen en una máquina de PCR en tiempo real de ABI Biosystems. Se usó β-actina como gen de referencia.

Cultivo primario de macrófagos peritoneales. Se anestesiaron ratones adultos WT o LyzMcre/NRP1fl/fl con isoflurano al 2 % en oxígeno 2 L/min y luego se sacrificaron mediante dislocación cervical. Luego, se realizó una pequeña incisión en la piel abdominal del ratón. Se estiró la piel a cada tamaño del ratón y se lavó la cavidad peritoneal con 5 mL de PBS más FBS al 3 % durante 2 min. Luego, las células recolectadas se centrifugaron durante 5 min a 1000 rpm, se resuspendieron en medio (DMEM F12 más FBS al 10 % y estreptomicina/penicilina al 1 %) y se colocaron en placas. Después de 1h de cultivo a 37 °C bajo un 5 % de CO_2se cambió la atmósfera del medio.

Matriz de perlas citométricas (CBA). La CBA se realizó de acuerdo con las pautas del fabricante (BD Bioscience). Se aislaron macrófagos de ratones de tipo salvaje o LyzMcre/NRP1fl/fl y se sometieron a SEMA3A (100 ng/mL) o vehículo durante 12 horas y se procesaron mediante CBA.

Administración de trampas y anticuerpos anti-VEGF. El modelo experimental de sepsis de ratones se trató con NRP1 Trampa-1 humano o de ratón (Figuras 19B, C y 20A, 20R, SEQ ID NO: 25 o SEQ ID NO: 83) o anticuerpo neutralizante de VEGF (R&D Systems, AF-493-NA).

Diseño experimental: 3 ratones por grupo. Grupos: 1- Vehículo, 2- LPS y 3- LPS + NRP1 Trampa 1-Vehículo: NaCl, 2-LPS: 15 mg/kg; y trampa 3-LPS + NRP1: Los ratones recibieron una única inyección iv de 4 ug (en un volumen de 100 uL) de trampa NRP1 de ratón recombinante correspondiente a 0,2 mg/kg, pocos minutos después de la inyección de LPS.

Ensayos de permeabilidad. Para los ensayos de permeabilidad, los ratones se expusieron por vía ip con una única inyección intraperitoneal de LPS a 15 mg/kg y se sacrificaron 24 horas después para la toma de muestras de tejido. Los cambios en la permeabilidad vascular del hígado, riñón y cerebro se evaluaron cuantificando la extravasación de Evans Blue (EB) en el tejido. Después de 24 horas, se inyectó por vía intravenosa una solución de 10 mg/mL de EB (55 mg/kg). Dos horas más tarde, los ratones fueron sacrificados y perfundidos a través del corazón con PBS. A continuación, se retiraron los tejidos, se dejaron secar a temperatura ambiente durante 24 horas y se determinaron los pesos secos. Se extrajo el EB en formamida durante la noche a 65 ºC. A continuación, se midió el EB a 620 y 740 nm en un espectrofotómetro.

Análisis de PCR en tiempo real. El ARN se aisló mediante el uso del kit GenElute™ Mammalian Total RNA Miniprep (Sigma) y se digirió con DNasa I para evitar la amplificación del ADN genómico. La transcripción inversa se realizó mediante el uso de la transcriptasa inversa M-MLV (Life Technologies) y la expresión génica se analizó mediante el uso de SybrGreen (BioRad) en una máquina de PCR en tiempo real ABI Biosystems. Se usó β-actina como gen de referencia. Consulte la Tabla 3 a continuación para obtener detalles sobre la secuencia de los oligonucleótidos utilizados.

Tabla 3: Secuencias de cebadores usadas para el análisis de RT-PCR

Diana	Secuencia del cebador	SEQ ID NO:
β-actina (dir)	GAC GGC CAG GTC ATC ACT ATT G	SEQ ID NO:85
β-actina (inv)	CCA CAG GAT TCC ATA CCC AAG A	SEQ ID NO: 86
SEMA3A (dir)	GCT CCT GCT CCG TAG CCT GC	SEQ ID NO: 87
SEMA3A (inv)	TCG GCG TTG CTT TCG GTC CC	SEQ ID NO: 88
VEGF (dir)	GCC CTG AGT CAA GAG GAC AG	SEQ ID NO: 89
VEGF (inv)	CTC CTA GGC CCC TCA GAA GT	SEQ ID NO: 90
Tnf-α (dir)	CCC TCA CAC TCA GAT CAT CTT CT	SEQ ID NO: 91
Tnf-α (inv)	GCT ACG ACG TGG GCT ACA G	SEQ ID NO: 92
IL-1β (dir)	CTG GTA CAT CAG GAC CTC ACA	SEQ ID NO:93
IL-1β (inv)	GAG CTC CTT AAC ATG CCC TG	SEQ ID NO: 94
IL-6 (dir)	AGA CAA AGC CAG AGT CCT TCA GAG A	SEQ ID NO:095
IL-6 (inv)	GCC ACT CCT TCT GTG ACT CGA GC	SEQ ID NO: 96

Ejemplo 14

La semaforina 3A se regula positivamente en varios órganos durante el choque séptico

Dado el vínculo entre SEMA3A, NRP1 y la respuesta inmunitaria innata en OIR (como se demostró en los Ejemplos 2-9 anteriores), se evaluó a continuación la implicación de la respuesta celular dependiente de NRP1 en la inflamación sistémica general. Esto se exploró por primera vez determinando la cinética de la expresión de la SEMA3A durante el choque séptico.

Se administró LPS (15 mg/kg) a ratones C57BL/6 de 6-8 semanas de edad (n = 5) y los ratones se sacrificaron a las 0, 4, 8, 12 y 24 horas después de la administración de LPS. Se colectaron órganos clave tales como cerebro, riñón, pulmón e hígado y se aisló el ARNm. Los niveles de *SEMA3A* ARNm se indujeron de fuerte manera en todos los órganos analizados tan pronto como a las 6 horas después de la inyección de LPS y persistieron durante 24 horas (Figura 11 A-D). De manera similar, los niveles de expresión de otro ligando de NRP1, VEGF, también aumentaron profundamente en riñón (Figura 11B), pulmón (Figura 11C) e hígado (Figura 11D) dentro de las primeras 6 horas de choque séptico. Los aumentos en las citocinas proinflamatorias clásicas TNF-α e IL1-β aumentaron 6 horas después de la administración de LPS y disminuyeron de manera similar a *ARNm de VEGF* (Figura 12). Por lo tanto, de todos los mediadores de inflamación investigados, SEMA3A tuvo un perfil cinético a largo plazo y se mantuvo elevado durante al menos 24 horas después de la inducción de la sepsis. Este perfil de expresión particular para *SEMA3A* sugiere que su contribución al choque séptico puede ser de larga duración en comparación con otras citocinas.

Ejemplo 15

La SEMA3A induce secreción de citoquinas pro inflamatorias en células mieloides vía el NRP1

Dada la contribución de los monocitos y las células mieloides a la respuesta inflamatoria aguda y la presencia de NRP1 en las células mieloides, se determinó la contribución de SEMA3A y NRP1 residente en mieloides en la producción de citocinas inflamatorias.

Los macrófagos aislados se expusieron a SEMA3A (100 ng/mL) o vehículo y se analizó la producción de citocinas mediante Cytometric Bead Array (CBA). Los resultados presentados en la Figura 13 indican que la SEMA3A puede inducir la producción/secreción de citocinas proinflamatorias, que se sabe que contribuyen al choque séptico tal como IL-6 (Figura 13A) y TNF-α (Figura 13B). De particular importancia, una desactivación génica específica de NRP1 (LyzM/NRP1$^{fl/fl}$) en células mieloides anuló la producción inducida por SEMA3A de IL-6 y TNF-α. En particular, el control tratado con vehículo LyzM/NRP1$^{fl/fl}$ los macrófagos mostraron una menor producción de IL-6, TNF-α e IL-1β que los controles de tipo salvaje, destacando el papel de NRP1 residente en mieloide en la inflamación inducida por sepsis.

Ejemplo 16

La deficiencia en NRP1 residente de mieloides reduce la producción de citocinas proinflamatorias *in vivo* en sepsis

Debido a que el NRP1 residente en mieloide fue importante para la liberación de citocinas proinflamatorias tales como IL-6 y TNF-α *in vitro,* su contribución fue explorada a continuación *in vivo.* A ratones LyzM/NRP1$^{fl/fl}$ y a los ratones de control de tipo salvaje se les administró vehículo o LPS (15 mg/kg) y se colectaron cerebros e hígados 6 horas después de la inyección de LPS. El análisis de PCR en tiempo real de los niveles de TNF-α (Figuras 14A,C) e IL-1b (Figura 14B,D) reveló una fuerte caída en estas citocinas en LyzM/NRP1$^{fl/fl}$. Estos resultados subrayan la profunda contribución de NRP1 y sus ligandos al desarrollo de la sepsis. *in vivo.*

Ejemplo 17

La inhibición de la señalización NRP1 evita la rotura de la función de barrera inducida por sepsis.

Una de las características patológicas del choque séptico severo, aunque contribuye a la insuficiencia orgánica, es el compromiso de las barreras sanguíneas (sangre y aire en los pulmones, sangre y orina en el riñón, sangre y bilis en el hígado y moléculas humorales en el cerebro). Dado el papel de SEMA3A en la ruptura de la barrera hematorretiniana (46) y los nuevos datos actuales sobre la expresión de SEMA3A durante la sepsis, se evaluó el efecto de neutralizar SEMA3A con una trampa derivada del dominio extracelular de NRP1 humano (Trampa-1, sin FC, Figuras 19B, SEQ ID NO: 83). Mediante el uso de un ensayo de permeabilidad con Azul de Evans (EBP), encontramos que en todos los órganos estudiados, específicamente, cerebro (Figura 15A), riñón (Figura 15B) e hígado (Figura 15C), se observó una reducción pronunciada en la degradación de la función de barrera inducida por LPS cuando los ratones se trataron con 4 ug de trampa derivada de NRP1 (0,2 mg/kg, iv). Estos resultados sugieren fuertemente que las trampas de NRP1 soluble y sus derivados son agentes terapéuticos convincentes para contrarrestar la sepsis.

Ejemplo 18

La trampa derivada de NPR1 protege contra la sepsis

Para determinar los beneficios terapéuticos de la neutralización de los ligandos de NRP1 o la inhibición de NRP1 durante la sepsis, se realizaron estudios de supervivencia. Se administró a ratones una dosis alta de LPS (25 mg/kg). Luego, los ratones se monitorearon y se sacrificaron éticamente, cuando se alcanzaron los puntos finales apropiados. En el segundo grupo, los ratones se inyectaron iv con 4 ug de Trampa-1 recombinante sin FC (0,2 mg/kg, Figuras 19B y 20A, SEQ ID NO: 83) seguido de inyección intraperitoneal de LPS. En el grupo de control, 5/5 ratones (100 %) murieron dentro de las primeras 30 horas (Figura 16A) después de la inyección de LPS. Por el contrario, todos los ratones tratados con la trampa seguían vivos después de 30 horas y mostraron una tasa de supervivencia significativamente mejorada después de 60 horas (3/5). Por tanto, la mortalidad se redujo del 100 % (en el grupo de control) después de 30 horas al 40 % (Figura 16A) después de 60 horas. Además, el 40 % de los ratones tratados con Trampa permanecieron vivos 80 horas después de la inyección de LPS. Así, el tiempo de supervivencia se duplicó al menos en el 60 % de los casos y casi se triplicó en el 40 % de los casos cuando se inhibió la señalización celular a través de NRP1.

Se obtuvieron resultados similares con ratones que albergaban una desactivación génica específica de NPR1 en células mieloides (Figura 16 B). La ausencia de NRP1 en las células mieloides aumentó el tiempo de supervivencia y redujo la mortalidad inducida por sepsis (3/5) del 100 % al 40 % (Figura 16B) después de 30 horas y del 100 % al 40 % después de 60 horas. También, el 40 % de los ratones NRP1 Ko permanecieron vivos 80 horas después de la inyección de LPS.

En conjunto, estos resultados destacan el valor terapéutico de inhibir la señalización celular dependiente de NRP1 en el tratamiento de la sepsis.

Ejemplo 19

La Trampa derivada de NRP1 reduce la producción de citocinas inflamatorias en el choque séptico

Dado el beneficio terapéutico de la trampa NRP1 sobre las tasas de supervivencia en el choque séptico, a continuación se determinó el impacto de la neutralización de los ligandos de NRP1 en la producción de citocinas inflamatorias durante el choque séptico. A los ratones de tipo salvaje se les administró i) vehículo (n = 3); ii) LPS (15 mg/kg) (n = 3) o iii) LPS y NRP1 Trampa 1 de ratón (sin FC, Figuras 19C SEQ ID NO: 25, pero sin región FC) y los cerebros se colectaron 6 horas después de la inyección de LPS. La inyección de NRP1 Trampa-1 redujo profundamente la producción de TNF-α (Figura 17A) e IL-6 (Figura 17B). De manera similar, los ratones con células mieloides deficientes en NRP1 (LyzM-Cre/$Nrp^{fl/fl}$) (n = 3) produjeron considerablemente menos TNF-α e IL-6, lo que subraya la contribución de esta vía celular a la progresión del choque séptico.

Ejemplo 20

Materiales y métodos para el modelo de isquemia cerebral/ accidente cerebrovascular descrito en el Ejemplo 21

Los ratones usados en este estudio fueron ratones C57Bl/6 machos de 2 a 3 meses de edad (22-28 g).

Modelo MCAO. El modelo de ratón MCAO se realizó mediante el uso de la técnica de sutura intraluminal descrita por Rousselet *y otros* (66). Brevemente, los ratones se anestesiaron en una cámara con isoflurano al 3 % en oxígeno (1 L/min) y se usó buprenorfina (0,1 mg/g de peso corporal por vía subcutánea) como analgésico. La anestesia se mantuvo durante la operación mediante el uso de isoflurano al 1,5 % en oxígeno proporcionado a través de una mascarilla. Se registró la temperatura rectal y se mantuvo estable a 37 ± 0,5 °C con una almohadilla térmica. Después de una incisión en la línea media en el cuello, se expuso la bifurcación de la carótida derecha y se ocluyó temporalmente la arteria carótida común (CCA) mediante el uso de sutura de seda 5-0. Se separó la bifurcación de la arteria carótida común interna derecha (ICA) y la arteria carótida común externa (ECA). Se colocó una sutura permanente alrededor del ECA, lo más distalmente posible, y se colocó otra sutura temporal ligeramente apretada en la ECA distal a la bifurcación. La ACI derecha se ocluyó temporalmente con sutura de seda 5-0 para evitar hemorragias. A continuación, se cortó un pequeño orificio en el ECA entre las suturas permanentes y temporales a través del cual se introdujo una sutura de monofilamento revestida con silicio 6-0 de 12 mm de largo (aproximadamente 9-10 mm se cubrió con silicio). El filamento se avanzó desde la ECA hasta el lumen de la ICA hasta que bloqueó el origen de la arteria cerebral media (MCA) en el círculo de Willis. Los animales simulados se obtuvieron insertando el monofilamento en la CCA, pero sin avanzar hacia la MCA. La sutura en la ECA se anudó firmemente para fijar el monofilamento en su posición. Treinta minutos después de la MCAO, el monofilamento se eliminó por completo para permitir la reperfusión. También se retiró la sutura temporal del CCA para permitir la recirculación de sangre. Una vez cerrada la herida, se inyectó subcutáneamente 1 mL de solución salina para evitar la deshidratación postquirúrgica. El ratón se colocó en una jaula y se mantuvo sobre la almohadilla térmica durante 1 h. Mientras tanto, cuando el ratón estaba completamente despierto de la anestesia, se verificó si tenía algunos déficits motores básicos (dar vueltas al caminar y agacharse mientras se sujetaba por la cola; indicadores del éxito de la operación) y NRP1-Trampa-1 sin CF(Figura 19B SEQ ID NO: 83) a la dosis de 0,4 ug en 125 uL de PBS se administró a la vena de la cola (aproximadamente 15 minutos después de que se hubiera iniciado la reperfusión). Los animales de control operados de la misma manera que los animales tratados con NRP1 recibieron, después de MCAO, un vehículo (PBS). Debido a que generalmente se observa pérdida de peso postquirúrgica, los alimentos triturados se colocaron en una placa de Petri para estimular la ingesta.

Determinación del volumen de infarto. Después de la evaluación neurológica (ver sección más abajo) realizada 24 h después de la MCAO, los animales se anestesiaron profundamente con isoflurano al 3 % en oxígeno (1 L/min) y se decapitaron. Los cerebros se aislaron inmediatamente y se transfirieron a isopentano enfriado en hielo seco y luego se almacenaron a -80 °C. Luego, los cerebros congelados se cortaron coronalmente en secciones de 20 µm en un criostato a -22 °C y cada 15^{th} la rodaja se montó sobre portaobjetos de vidrio cargados positivamente. Las secciones cerebrales se tiñeron con violeta de cresilo durante 15 min. Cada sección fue fotografiada. Las áreas de infarto se delinearon sobre la base de la relativa falta de tinción en la región isquémica y se midieron mediante el uso el software NIH ImageJ. El área de infarto en cada sección se determinó como el *área total del hemisferio contralateral* menos el *área no afectada del hemisferio ipsolateral.*

Evaluación neurológica. Una hora después de la operación, así como también 24 h después de la MCAO, los animales fueron sometidos a una serie de pruebas motoras realizadas. Los exámenes y la puntuación fueron los siguientes: 0, normal; 1, flexión contralateral de la extremidad delantera o trasera al levantar todo el animal por la cola; 2, girando hacia el lado contralateral mientras camina y flexión lateral en forma de C mientras se sujeta por la cola; 4 Dar vueltas hacia el lado contralateral mientras camina y flexión lateral en forma de C mientras se sujeta por la cola con flexión de las extremidades; 5, Comatoso o moribundo. La magnitud de la puntuación neural obtenida es directamente proporcional a la gravedad del deterioro.

Ejemplo 21

La Trampa NRP1 protege contra la isquemia cerebral y el accidente cerebrovascular

Para evaluar el resultado de la neutralización de la SEMA3A en la isquemia cerebral o accidente cerebrovascular, se sometieron ratones adultos (8-12 semanas de edad) al modelo de oclusión transitoria de la arteria cerebral media (MCAO). Los detalles experimentales se proporcionan en el Ejemplo 20. Brevemente, tras la terminación de MCAO, se administró Trampa NRP1 de ratón (Trampa-1, sin FC), 0,4 ug en 125 uL de PBS, (Figura 19C, Figura 20R; SEQ ID NO: 25) a la vena de la cola (aproximadamente 15 min después de iniciada la reperfusión). Para visualizar el daño cerebral inducido por MCAO, las secciones cerebrales coronales se tiñeron con violeta de cresilo. En cada sección, el área sin teñir correspondía a la región isquémica del cerebro (Figura 18A). La medición de estas áreas en secciones coronales seriadas reveló que 24 h después de la MCAO, la zona infartada constituía el 48 % del hemisferio ipsolateral en ratones ocluidos en comparación con los animales operados de forma simulada cuyos cerebros no estaban lesionados. El tratamiento con NRP1 redujo el daño cerebral; el volumen de infarto del hemisferio ipsolateral se redujo en un 80 % (Figura 18B,C).

El deterioro neurológico se evaluó mediante la puntuación neurológica de la presencia de flexión de las extremidades, flexión lateral del cuerpo en forma de C y movimientos circulares. Los ratones MCAO que no mostraban un comportamiento circular y de flexión 1 hora después de la operación se excluyeron del estudio adicional (Figura 18D). En los ratones sometidos a MCAO se observó flexión de las extremidades anteriores o posteriores, flexión lateral del cuerpo en forma de C y movimientos circulares en comparación con los animales operados simuladamente. El tratamiento con NRP1 mejoró drásticamente las puntuaciones neurológicas de los ratones isquémicos en un 60 % en comparación con los ratones MCAO no tratados cuando se evaluaron 24 horas después de la cirugía (Figura 18E).

Tomados en conjunto, estos resultados muestran que la inhibición de la vía NRP1 protege contra la isquemia cerebral y el accidente cerebrovascular y reduce el deterioro neurológico asociado con la isquemia cerebral y el accidente cerebrovascular.

Ejemplo 22

Las trampas derivadas de Neuropilina mejoran la regeneración vascular y previenen la neovascularización patológica en retinas isquémicas en modelo de ratón de retinopatía diabética y retinopatía del prematuro.

La degeneración vascular patológica así como también la proliferación vascular prerretiniana se estudiaron mediante el uso del modelo de ratón bien establecido de retinopatía proliferativa inducida por oxígeno (OIR) (Smith y otros, 1994). Este modelo se basa en la retinopatía del prematuro (ROP) y se usa habitualmente como un sustituto de la proliferación (fase angiogénica) de la retinopatía diabética y la ROP.

Las madres lactantes y sus crías fueron expuestas al 75 % de oxígeno de P7 a P12. Las fases vasodegenerativa (evaluada en P12) y vasoproliferativa (evaluada en P17) están presentes y son altamente reproducibles, lo que hace que la evaluación de las intervenciones sobre la progresión de la enfermedad sea precisa y rápida. La Trampa G (SEQ ID NO: 38), o la Trampa M (que carece de los dominios b2 y c, SEQ ID NO: 42), se inyectó en el vítreo en P12 (1 uL a 0,5 ug/uL). Las retinas diseccionadas se montaron en plano y se incubaron durante la noche con isolectina B4 fluoresceinada (1: 100) en CaCl 1mM.$_2$ para determinar la extensión del área avascular o el área de neovascularización en P17. Las áreas avasculares se determinaron en retinas teñidas con lectina como zonas desprovistas de tinción. La neovascularización se determinó como áreas de tinción de lectina saturada que delimita los penachos prerretinianos (54, 55).

Se demostró que la Trampa G mejora eficazmente la regeneración vascular en más del 40 % en comparación con el control del vehículo (Figura 23B). De manera similar, se demostró que la Trampa G inhibe la neovascularización patológica por ~45 % (Figura 23C). La Trampa-M mejoró la regeneración vascular por ~60 % (Figura 23B) e inhibió la neovascularización patológica por ~60 % en comparación con los controles del vehículo (Figura 23C). Por tanto, la Trampa M, con la unión de VEGF comprometida, previene más eficazmente la angiogénesis patológica y genera más fácilmente una mayor regeneración vascular en la retina isquémica.

Ejemplo 23

Las trampas derivadas de Neuropilina disminuyen las fugas en las retinas diabéticas.

La influencia de las trampas en la fuga/permeabilidad vascular en la retinopatía diabética también se estudió en el modelo de estreptozotocina (STZ) de diabetes tipo 1. Se administró STZ (55 mg/kg) durante 5 días consecutivos a ratones C57BL/6J de 6 semanas de edad y se controló la glucemia. Los ratones se consideraron diabéticos si su glucemia en ayunas era superior a 17 mM (300 mg/dL). A los ratones se les administró por vía intravítrea 0,5 ug (0,5 ug/uL) de Trampa G (SEQ ID NO: 38) o Trampa M (SEQ ID NO: 42) o anticuerpo anti-VEGF de ratón (AF-493-NA, de R&D) en las semanas 6 y 7 después de la administración de STZ. Alternativamente, los ratones se inyectaron vía intravítrea a las 12 y 13 semanas después de STZ y se evaluó la permeabilidad vascular a las 14 semanas. Los ratones eran hiperglucémicos/diabéticos al menos 3 semanas antes de las inyecciones intravítreas con trampas SEMA (ver Figura 24A) o anticuerpo anti VEGF. La fuga vascular retiniana se determinó mediante el ensayo de azul de Evans a

las 8 semanas después de las inyecciones de STZ como sigue. La permeabilidad retiniana con Azul de Evans (EB) se realizó mediante el uso de 3 retinas por lectura. Se inyectó Evan Blue a 45 mg/kg por vía intravenosa y se dejó circular durante 2 horas antes de la extracción de la retina. La permeabilidad con Azul de Evans se cuantificó en las retinas mediante fluorimetría (absorbancia máxima de 620 nm - absorbancia mínima de 740 nm (fondo) con un TECAN Infinite® M1000 PRO. La permeabilidad con Azul de Evans (EBP) [medida en uL/(gramos * hora)] se calculó de la siguiente manera: [EB (ug)/Peso retiniano húmedo (g)]/[EB plasmático (ug/uL) * Tiempo de circulación (horas)]. La permeabilidad con Azul de Evans se expresó con relación a los controles.

Tanto la Trampa G (SEQ ID NO: 38) como la Trampa M (SEQ ID NO: 42) redujeron significativamente la permeabilidad vascular en más del 40 % (Figura 24B). El anticuerpo anti-VEGF de ratón (AF-493-NA) no previno la permeabilidad vascular en esta etapa temprana. La Trampa G fue eficaz para reducir la fuga vascular al igual que el Ab neutralizante anti-VEGF en P17 (Figura 24C), *p <0,05, n = 4, de 12 animales.

Ejemplo 24

Las trampas derivadas de Neuropilina disminuyen la neovascularización coroidal en el modelo de degeneración macular relacionada con la edad

El efecto de la Trampa G de NRP1 (SEQ ID NO: 38) sobre la neovascularización coroidea (CNV) se determinó en un modelo de ratón de degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Para inducir la NVC y así imitar la DMAE húmeda en ratones, se realizaron coagulaciones con láser en ratones de 6-8 semanas (1-2 diámetros de disco) a partir de las papilas mediante el uso de un láser de argón (532 nm) montado en una lámpara de hendidura Coherent (400 mW, 50 ms y 50 µm) (Combadiere y otros, 2007). Después de la quema con láser, los ratones tratados se inyectaron vía intravítrea con 0,5 ug de Trampa G. Catorce días (P14) más tarde, las coroides se incidieron radialmente, se montaron en plano y se tiñeron con el marcador de células endoteliales fluoresceinado Isolectina B4 (los animales también se perfundieron opcionalmente con fluoresceína dextrano para visualizar los vasos luminales) y los volúmenes de NVC se midieron mediante microscopía confocal láser de barrido (Takeda y otros, 2009).

Se demostró que la Trampa G reduce significativamente la neovascularización coroidea el día 14 después de la quemadura con láser (Figura 25 B).

El alcance de las reivindicaciones no debe limitarse por las modalidades preferidas se muestran en los ejemplos, sino que deben interpretarse más ampliamente de manera consistente con la descripción como un todo.

Referencias

1. Lampron, A., Elali, A. y Rivest, S. 2013. Innate immunity in the CNS: redefining the relationship between the CNS and Its environment. Neuron 78:214-232.
2. Ousman, S.S., y Kubes, P. 2012. Immune surveillance in the central nervous system. Nat Neurosci 15:1096-1101.
3. Adamis, A.P., y Berman, A.J. 2008. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Semin Immunopathol 30:65-84.
4. Antonetti, D.A., Klein, R. y Gardner, T.W. 2012. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 366:1227-1239.
5. Joussen, A.M., Poulaki, V., Le, M.L., Koizumi, K., Esser, C., Janicki, H., Schraermeyer, U., Kociok, N., Fauser, S., Kirchhof, B. y otros 2004. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. FASEB J 18:1450-1452.
6. Ambati, J. y Fowler, B.J. 2012. Mechanisms of age-related macular degeneration. Neuron 75:26-39.
7. Sennlaub, F., Auvynet, C., Calippe, B., Lavalette, S., Poupel, L., Hu, S.J., Dominguez, E., Camelo, S., Levy, 0., Guyon, E. y otros 2013. CCR2(+) monocytes infiltrate atrophic lesions in age-related macular disease and mediate photoreceptor degeneration in experimental subretinal inflammation in Cx3cr1 deficient mice. EMBO Mol Med 5:1775-1793.
8. Combadiere, C., Feumi, C., Raoul, W., Keller, N., Rodero, M., Pezard, A., Lavalette, S., Houssier, M., Jonet, L., Picard, E. y otros 2007. CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. J Clin Invest 117:2920-2928.
9. Dammann, O. 2010. Inflammation and retinopathy of prematurity. Acta Paediatr 99:975-977.
10. Tremblay, S., Miloudi, K., Chaychi, S., Favret, S., Binet, F., Polosa, A., Lachapelle, P., Chemtob, S. y Sapieha, P. 2013. Systemic inflammation perturbs developmental retinal angiogenesis and neuroretinal function. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:8125-8139.
11. Hartnett, M.E. y Penn, J.S. 2012. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med 367:2515-2526.
12. Kempen, J.H., O'Colmain, B.J., Leske, M.C., Haffner, S.M., Klein, R., Moss, S.E., Taylor, H.R. y Hamman, R.F. 2004. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. Arch Ophthalmol 122:552-563.
13. Sapieha, P., Hamel, D., Shao, Z., Rivera, J.C., Zaniolo, K., Joyal, J.S. y Chemtob, S. 2010. Proliferative retinopathies: angiogenesis that blinds. Int J Biochem Cell Biol 42:5-12.
14. Robinson, G.S., Ju, M., Shih, S.C., Xu, X., McMahon, G., Caldwell, R.B. y Smith, L.E. 2001. Nonvascular role for VEGF: VEGFR-1, 2 activity is critical for neural retinal development. FASEB J 15:1215-1217.

15. Saint-Geniez, M., Maharaj, A.S., Walshe, T.E., Tucker, B.A., Sekiyama, E., Kurihara, T., Darland, D.C., Young, M.J. y D'Amore, P.A. 2008. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on muller cells and photoreceptors. PLoS One 3:e3554.
16. Hellstrom, A., Smith, L.E. y Dammann, O. 2013. Retinopathy of prematurity. Lancet.
17. Sapieha, P. 2012. Eyeing central neurons in vascular growth and reparative angiogenesis. Blood 120:2182-2194.
18. Kem, T.S. y Barber, A.J. 2008. Retinal ganglion cells in diabetes. J Physiol 586:4401-4408.
19. Binet, F., Mawambo, G., Sitaras, N., Tetreault, N., Lapalme, E., Favret, S., Cerani, A., Leboeuf, D., Tremblay, S., Rezende, F. y otros 2013. Neuronal ER Stress Impedes Myeloid-Cell-Induced Vascular Regeneration through IRE1alpha Degradation of Netrin-1. Cell Metab 17:353-371.
20. Cerani A, T.N., Menard C, Lapalme E, Patel C, Sitaras N, Beaudoin F, Leboeuf D, De Guire V, Binet F, Dejda A, Rezende F, Miloudi K, Sapieha P. 2013. Neuron-Derived Semaphorin 3A is an Early Inducer of Vascular Permeability in Diabetic Retinopathy via Neuropilin-1. Cell Metabolism., 18(4): 505-518.
21. Joyal, J.S., Sitaras, N., Binet, F., Rivera, J.C., Stahl, A., Zaniolo, K., Shao, Z., Polosa, A., Zhu, T., Hamel, D. y otros 2011. Ischemic neurons prevent vascular regeneration of neural tissue by secreting semaphorin 3A. Blood 117:6024-6035.
22. Checchin, D., Sennlaub, F., Levavasseur, E., Leduc, M. y Chemtob, S. 2006. Potential role of microglia in retinal blood vessel formation. Invest Ophthalmol Vis Sci 47:3595-3602.
23. Connor, K.M., SanGiovanni, J.P., Lofqvist, C., Aderman, C.M., Chen, J., Higuchi, A., Hong, S., Pravda, E.A., Majchrzak, S., Carper, D. y otros 2007. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. Nat Med 13:868-873.
24. Sapieha, P., Stahl, A., Chen, J., Seaward, M.R., Willett, K.L., Krah, N.M., Dennison, R.J., Connor, K.M., Aderman, C.M., Liclican, E. y otros 2011. 5-Lipoxygenase Metabolite 4-HDHA Is a Mediator of the Antiangiogenic Effect of {omega}-3 Polyunsaturated Fatty Acids. Sci Transl Med 3:69ra12.
25. Stahl, A., Sapieha, P., Connor, K.M., Sangiovanni, J.P., Chen, J., Aderman, C.M., Willett, K.L., Krah, N.M., Dennison, R.J., Seaward, M.R. y otros 2010. Short communication: PPAR gamma mediates a direct antiangiogenic effect of omega 3-PUFAs in proliferative retinopathy. Circ Res 107(4):495-500.
26. Smith, L.E., Wesolowski, E., McLellan, A., Kostyk, S.K., D'Amato, R., Sullivan, R. y D'Amore, P.A. 1994. Oxygen-induced retinopathy in the mouse. Invest Ophthalmol Vis Sci 35:101-111.
27. Lee, P., Goishi, K., Davidson, A.J., Mannix, R., Zon, L. y Klagsbrun, M. 2002. Neuropilin-1 is required for vascular development and is a mediator of VEGF-dependent angiogenesis in zebrafish. Proc Natl Acad Sci U S A 99:10470-10475.
28. Gluzman-Poltorak, Z., Cohen, T., Shibuya, M. y Neufeld, G. 2001. Vascular endothelial growth factor receptor-1 and neuropilin-2 form complexes. J Biol Chem 276:18688-18694.
29. Mamluk, R., Gechtman, Z., Kutcher, M.E., Gasiunas, N., Gallagher, J. y Klagsbrun, M. 2002. Neuropilin-1 binds vascular endothelial growth factor 165, placenta growth factor-2, and heparin via its b1b2 domain. J Biol Chem 277:24818-24825.
30. Soker, S., Takashima, S., Miao, H.Q., Neufeld, G. y Klagsbrun, M. 1998. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. Cell 92:735-745.
31. Fantin, A., Vieira, J.M., Gestri, G., Denti, L., Schwarz, Q., Prykhozhij, S., Peri, F., Wilson, S.W. y Ruhrberg, C. 2010. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. Blood 116:829-840.
32. Carrer, A., Moimas, S., Zacchigna, S., Pattarini, L., Zentilin, L., Ruozi, G., Mano, M., Sinigaglia, M., Maione, F., Serini, G. y otros 2012. Neuropilin-1 identifies a subset of bone marrow Gr1- monocytes that can induce tumor vessel normalization and inhibit tumor growth. Cancer Res 72:6371-6381.
33. Casazza, A., Laoui, D., Wenes, M., Rizzolio, S., Bassani, N., Mambretti, M., Deschoemaeker, S., Van Ginderachter, J.A., Tamagnone, L. y Mazzone, M. 2013. Impeding Macrophage Entry into Hypoxic Tumor Areas by SEMA3A/Nrp1 Signaling Blockade Inhibits Angiogenesis and Restores Antitumor Immunity. Cancer Cell 24:695-709.
34. 34. Ritter, M.R., Banin, E., Moreno, S.K., Aguilar, E., Dorrell, M.I. y Friedlander, M. 2006. Myeloid progenitors differentiate into microglia and promote vascular repair in a model of ischemic retinopathy. J Clin Invest 116:3266-3276.
35. Stahl, A., Chen, J., Sapieha, P., Seaward, M.R., Krah, N.M., Dennison, R.J., Favazza, T., Bucher, F., Lofqvist, C., Ong, H., y otros 2010. Postnatal Weight Gain Modifies Severity and Functional Outcome of Oxygen-Induced Proliferative Retinopathy. Am J Pathol. 177(6): 2715-2733.
36. Clausen, B.E., Burkhardt, C., Reith, W., Renkawitz, R. y Forster, I. 1999. Conditional gene targeting in macrophages and granulocytes using LysMcre mice. Transgenic Res 8:265-277.
37. Mattapallil, M.J., Wawrousek, E.F., Chan, C.C., Zhao, H., Roychoudhury, J., Ferguson, T.A. y Caspi, R.R. 2012. The Rd8 mutation of the Crb1 gene is present in vendor lines of C57BL/6N mice and embryonic stem cells, and confounds ocular induced mutant phenotypes. Invest Ophthalmol Vis Sci 53:2921-2927.
38. Klebanov, O., Nitzan, A., Raz, D., Barzilai, A. y Solomon, A.S. 2009. Upregulation of Semaphorin 3A and the associated biochemical and cellular events in a rat model of retinal detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 247:73-86.
39. Koppel, A.M. y Raper, J.A. 1998. Collapsin-1 covalently dimerizes, and dimerization is necessary for collapsing activity. J Biol Chem 273:15708-15713.

40. Neufeld, G. y Kessler, O. 2008. The semaphorins: versatile regulators of tumour progression and tumour angiogenesis. Nat Rev Cancer 8:632-645.
41. Worthylake, R.A. y Burridge, K. 2003. RhoA and ROCK promote migration by limiting membrane protrusions. J Biol Chem 278:13578-13584.
42. Dammann, O., Brinkhaus, M.J., Bartels, D.B., Dordelmann, M., Dressler, F., Kerk, J., Dork, T. y Dammann, C.E. 2009. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. Early Hum Dev 85:325-329.
43. Kastelan, S., Tomic, M., Gverovic Antunica, A., Salopek Rabatic, J. y Ljubic, S. 2013. Inflammation and pharmacological treatment in diabetic retinopathy Mediators Inflamm 2013:213130.
44. Silva, P.S., Cavallerano, J.D., Sun, J.K., Aiello, L.M. y Aiello, L.P. 2010. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. Nat Rev Endocrinol 6:494-508.
45. Cerani, A., Tetreault, N., Menard, C., Lapalme, E., Patel, C., Sitaras, N., Beaudoin, F., Leboeuf, D., De Guire, V., Binet, F. y otros 2013. Neuron-derived semaphorin 3A is an early inducer of vascular permeability in diabetic retinopathy via neuropilin-1. Cell Metab 18:505-518.
46. Miao, H.Q., Soker, S., Feiner, L., Alonso, J.L., Raper, J.A. y Klagsbrun, M. 1999. Neuropilin-1 mediates collapsin-1/semaphorin III inhibition of endothelial cell motility: functional competition of collapsin-1 and vascular endothelial growth factor-165. J Cell Biol 146:233-242.
47. Klagsbrun, M. y Eichmann, A. 2005. A role for axon guidance receptors and ligands in blood vessel development and tumor angiogenesis. Cytokine Growth Factor Rev 16:535-548.
48. Guttmann-Raviv, N., Shraga-Heled, N., Varshavsky, A., Guimaraes-Sternberg, C., Kessler, O. y Neufeld, G. 2007. Semaphorin-3A and semaphorin-3F work together to repel endothelial cells and to inhibit their survival by induction of apoptosis. J Biol Chem 282:26294-26305.
49. Neufeld, G., Sabag, A.D., Rabinovicz, N. y Kessler, O. 2012. Semaphorins in angiogenesis and tumor progression. Cold Spring Harb Perspect Med 2:a006718.
50. Bussolino, F., Valdembri, D., Caccavari, F. y Serini, G. 2006. Semaphoring vascular morphogenesis. Endothelium 13:81-91.
51. Yancopoulos, G.D. 2010. Clinical application of therapies targeting VEGF. Cell 143:13-16.
52. Miloudi, K., Dejda, A., Binet, F., Lapalme, E., Cerani, A. y Sapieha, P. 2014. Assessment of vascular regeneration in the CNS using the mouse retina. J Vis Exp. 88: e51351.
53. Sapieha, P., Joyal, J.S., Rivera, J.C., Kermorvant-Duchemin, E., Sennlaub, F., Hardy, P., Lachapelle, P. y Chemtob, S. 2010. Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. J Clin Invest 120:3022-3032.
54. Stahl, A., Connor, K.M., Sapieha, P., Chen, J., Dennison, R.J., Krah, N.M., Seaward, M.R., Willett, K.L., Aderman, C.M., Guerin, K.I. y otros 2010. The mouse retina as an angiogenesis model. Invest Ophthalmol Vis Sci 51:2813-2826.
55. Stahl, A., Connor, K.M., Sapieha, P., Willett, K.L., Krah, N.M., Dennison, R.J., Chen, J., Guerin, K.I. y Smith, L.E. 2009. Computer-aided quantification of retinal neovascularization. Angiogenesis 12:297-301.
56. Shao, Z., Friedlander, M., Hurst, C.G., Cui, Z., Pei, D.T., Evans, L.P., Juan, A.M., Tahir, H., Duhamel, F., Chen, J. y otros 2013. Choroid sprouting assay: an ex vivo model of microvascular angiogenesis. PLoS One 8:e69552.
57. Van Rooijen, N. y van Kesteren-Hendrikx, E. 2003. "In vivo" depletion of macrophages by liposome-mediated "suicide". Methods Enzymol 373:3-16.
58. Deutschman, C.S. y Tracey, K.J. 2014. Sepsis: current dogma and new perspectives. Immunity 40:463-475.
59. Bruder, D., Probst-Kepper, M., Westendorf, A.M., Geffers, R., Beissert, S., Loser, K., von Boehmer, H., Buer, J. y Hansen, W. 2004. Neuropilin-1: a surface marker of regulatory T cells. Eur J Immunol 34:623-630.
60. Takahashi, T., Fournier, A., Nakamura, F., Wang, L.H., Murakami, Y., Kalb, R.G., Fujisawa, H. y Strittmatter, S.M. 1999. Plexin-neuropilin-1 complexes form functional semaphorin-3A receptors. Cell 99:59-69.
61. Klagsbrun, M., Takashima, S. y Mamluk, R. 2002. The role of neuropilin in vascular and tumor biology. Adv Exp Med Biol 515:33-48.
62. Soker, S., Miao, H.Q., Nomi, M., Takashima, S. y Klagsbrun, M. 2002. VEGF165 mediates formation of complexes containing VEGFR-2 and neuropilin-1 that enhance VEGF165-receptor binding. J Cell Biochem 85:357-368.
63. Appleton, B.A., Wu, P., Maloney, J., Yin, J., Liang, W.C., Stawicki, S., Mortara, K., Bowman, K.K., Elliott, J.M., Desmarais, W. y otros 2007. Structural studies of neuropilin/antibody complexes provide insights into semaphorin and VEGF binding. EMBO J 26:4902-4912.
64. Vieira, J.M., Schwarz, Q. y Ruhrberg, C. 2007. Role of the neuropilin ligands VEGF164 and SEMA3A in neuronal and vascular patterning in the mouse. Novartis Found Symp 283:230-235; discusión 235-241.
65. Geretti, E., Shimizu, A. y Klagsbrun, M. 2008. Neuropilin structure governs VEGF and semaphorin binding and regulates angiogenesis. Angiogenesis 11:31-39.
66. Rousselet, E., Kriz, J., Seidah, N. G. Mouse model of intraluminal MCAO: cerebral infarct evaluation by cresyl violet staining. J Vis Exp. 2012 Nov 6;(69). pii: 4038. doi: 10.3791/4038.
67. Combadiere, C., C. Feumi, W. Raoul, N. Keller, M. Rodero, A. Pezard, S. Lavalette, M. Houssier, L. Jonet, E. Picard, P. Debre, M. Sirinyan, P. Deterre, T. Ferroukhi, S.Y. Cohen, D. Chauvaud, J.C. Jeanny, S. Chemtob, F. Behar-Cohen, y F. Sennlaub. 2007. CX3CR1-dependent subretinal microglia cell accumulation is associated with cardinal features of age-related macular degeneration. J Clin Invest 117:2920-2928.
68. Takeda, A., J.Z. Baffi, M.E. Kleinman, W.G. Cho, M. Nozaki, K. Yamada, H. Kaneko, R.J. Albuquerque, S. Dridi, K. Saito, B.J. Raisler, S.J. Budd, P. Geisen, A. Munitz, B.K. Ambati, M.G. Green, T. Ishibashi, J.D. Wright, A.A.

Humbles, C.J. Gerard, Y. Ogura, Y. Pan, J.R. Smith, S. Grisanti, M.E. Hartnett, M.E. Rothenberg y J. Ambati. 2009. CCR3 is a target for age-related macular degeneration diagnosis and therapy. Nature 460:225-230.

Listado de secuencias

<110> RSEM, LIMITED PARTNERSHIP
Sapieha, Przemyslaw
Beaulieu, Normandía

<120> COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR Y PREVENIR LA INFLAMACIÓN

<130> 765/12810.550

<150> US 62/046,459
<151> 2014-09-05

<160> 128

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 1064
<212> PRT
<213> secuencia artificial
<220>
<223> Polipéptido sintético
<400> 1

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140
```

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400
```

```
Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
                565                 570                 575

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
            580                 585                 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
        595                 600                 605

Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
    610                 615                 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625                 630                 635                 640

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
                645                 650                 655
```

```
Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
            660                 665                 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
        675                 680                 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
    690                 695                 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705                 710                 715                 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
                725                 730                 735

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
            740                 745                 750

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
        755                 760                 765

Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
    770                 775                 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
785                 790                 795                 800

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
                805                 810                 815

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
            820                 825                 830

Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
        835                 840                 845

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
    850                 855                 860

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
865                 870                 875                 880

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
                885                 890                 895

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
```

900 905 910

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
915 920 925

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
930 935 940

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
945 950 955 960

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
965 970 975

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
980 985 990

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
995 1000 1005

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
1010 1015 1020

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
1025 1030 1035

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
1040 1045 1050

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1055 1060

<210> 2
<211> 3255
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 2

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860

acaggtggca ccactgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat 2100

cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160

tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaagggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tttcacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460

gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggtgaagg agaaggtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctgacaaa 2580

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 2640

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 2700

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 2760

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 2880

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 3240

ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 3
<211> 1064
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (563)..(837)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 3

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
35 40 45

```
Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
```

```
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540
```

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545 550 555 560

Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
835 840 845

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
850 855 860

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
865 870 875 880

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
885 890 895

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
900 905 910

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
915 920 925

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
930 935 940

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
945 950 955 960

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
965 970 975

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
980 985 990

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
995 1000 1005

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
1010 1015 1020

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
1025 1030 1035

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
1040 1045 1050

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1055 1060

<210> 4
<211> 3255
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (1750)..(2574)
<223> n es a, c, g, o t

<400> 4

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1800

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1860

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1920

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1980

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2040

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2100

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2160

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2220

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2400

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa 2580

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 2640

ttcccccaa aacccaagga cacctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 2700

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 2760

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 2880

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 3240

ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 5
<211> 1064
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (404)..(837)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 5

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
```

```
                 165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                405                 410                 415
```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
435 440 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
450 455 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465 470 475 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
485 490 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
835 840 845

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
850 855 860

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
865 870 875 880

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
885 890 895

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
900 905 910

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
915 920 925

```
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
    930                 935                 940

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
945                 950                 955                 960

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
                965                 970                 975

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
            980                 985                 990

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  Asn Gly Gln Pro Glu  Asn Asn Tyr
        995                 1000                1005

Lys Thr  Thr Pro Pro Val Leu  Asp Ser Asp Gly Ser  Phe Phe Leu
    1010                1015                1020

Tyr Ser  Lys Leu Thr Val Asp  Lys Ser Arg Trp Gln  Gln Gly Asn
    1025                1030                1035

Val Phe  Ser Cys Ser Val Met  His Glu Ala Leu His  Asn His Tyr
    1040                1045                1050

Thr Gln  Lys Ser Leu Ser Leu  Ser Pro Gly Lys
    1055                1060
```

<210> 6
<211> 3255
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (1273)..(2574)
<223> n es a, c, g, o t

<400> 6

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
```

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260
gtatatggtt gcnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1320
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1380
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1440
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1500
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1560
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1620
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2160
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2220

```
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      2280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      2340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      2400

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      2460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      2520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa      2580

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc      2640

ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg      2700

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg      2760

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg      2820

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag      2880

gtctccaaca aagccctccc agccccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag      2940

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag      3000

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag      3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc      3120

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc      3180

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc      3240

ctgtctccgg gtaaa                                                      3255
```

<210> 7
<211> 1064
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (245)..(837)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 7

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
```

```
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                245                 250                 255

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            260                 265                 270

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        275                 280                 285
```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
290 295 300

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
305 310 315 320

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
325 330 335

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
340 345 350

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
355 360 365

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
370 375 380

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
385 390 395 400

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
405 410 415

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
435 440 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
450 455 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465 470 475 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
485 490 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                805                 810                 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            820                 825                 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
        835                 840                 845

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
    850                 855                 860

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
865                 870                 875                 880

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
                885                 890                 895

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
            900                 905                 910

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
        915                 920                 925

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
    930                 935                 940

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
945                 950                 955                 960

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
                965                 970                 975

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
            980                 985                 990

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  Asn Gly Gln Pro Glu  Asn Asn Tyr
        995                 1000                1005

Lys Thr  Thr Pro Pro Val Leu  Asp Ser Asp Gly Ser  Phe Phe Leu
    1010                1015                1020

Tyr Ser  Lys Leu Thr Val Asp  Lys Ser Arg Trp Gln  Gln Gly Asn
    1025                1030                1035

Val Phe  Ser Cys Ser Val Met  His Glu Ala Leu His  Asn His Tyr

    1040                    1045                    1050

Thr Gln  Lys Ser Leu Ser Leu  Ser Pro Gly Lys
    1055                    1060
```

<210> 8
<211> 3255
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (796)..(2574)
<223> n es a, c, g, o t

<400> 8

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 960

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1020

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1080

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1140

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1200

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1260

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1320

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1380

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1440

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1500

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1560

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1620

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1680

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1740

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1800

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1860

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1920

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1980

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2040

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2100

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2160

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2220

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2400

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa 2580

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 2640

ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 2700

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 2760

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 2880

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 3240

ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 9
<211> 791
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 9

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190
```

```
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
```

435 440 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
450 455 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465 470 475 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
485 490 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
500 505 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
515 520 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
530 535 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545 550 555 560

Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
565 570 575

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
580 585 590

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
595 600 605

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
610 615 620

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
625 630 635 640

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
645 650 655

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
660 665 670

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
675 680 685

```
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    690                 695                 700

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
705                 710                 715                 720

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                725                 730                 735

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            740                 745                 750

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        755                 760                 765

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    770                 775                 780

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
785                 790
```

<210> 10
<211> 2436
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 10

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc      480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca      540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct      600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt       660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg      720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca      780
```

```
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc      840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac      900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat      960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg     1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc     1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc     1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata     1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa     1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga     1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa     1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac     1440
atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt     1500
cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc     1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt     1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga     1680
ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg     1740
ctgggctgta gatctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg     1800
gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg     1860
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc     1920
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag     1980
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat     2040
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc      2100
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg     2160
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc     2220
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct     2280
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc     2340
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc acgaggctct gcacaaccac     2400
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa                               2436
```

<210> 11
<211> 632
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 11

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240
```

```
Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                405                 410                 415

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            420                 425                 430

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        435                 440                 445

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    450                 455                 460

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
465                 470                 475                 480

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                485                 490                 495
```

```
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            500                 505                 510

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        515                 520                 525

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    530                 535                 540

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
545                 550                 555                 560

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                565                 570                 575

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            580                 585                 590

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        595                 600                 605

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    610                 615                 620

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
625                 630
```

<210> 12
<211> 1959
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 12

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc      480
```

```
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca      540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct      600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt       660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg      720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca      780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc      840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac      900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat      960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg     1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc     1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc     1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata     1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa     1260
gtatatggtt gcagatctga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc     1320
ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc     1380
cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag     1440
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag     1500
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg     1560
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa     1620
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc     1680
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc     1740
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg     1800
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag     1860
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcacgaggc tctgcacaac     1920
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa                            1959
```

<210> 13
<211> 473
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 13

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15
```

```
Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
                245                 250                 255

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
```

```
                260                 265                 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        275                 280                 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
    290                 295                 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305                 310                 315                 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
                325                 330                 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
            340                 345                 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        355                 360                 365

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385                 390                 395                 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                405                 410                 415

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        435                 440                 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    450                 455                 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470
```

<210> 14
<211> 1482
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 14

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc      60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca     120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct     180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga     240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg     300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt     360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt     420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc     480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca     540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct     600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt      660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg     720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca     780
aactacagtg tcttgagatc tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa     840
ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc     900
tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc     960
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag    1020
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg    1080
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag    1140
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca    1200
tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat    1260
cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc    1320
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac    1380
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcacga ggctctgcac    1440
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa                       1482
```

<210> 15
<211> 1064
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 15

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly

```
1               5                   10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255
```

```
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510
```

```
Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
                565                 570                 575

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
            580                 585                 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
        595                 600                 605

Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
    610                 615                 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625                 630                 635                 640

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
                645                 650                 655

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
            660                 665                 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
        675                 680                 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
    690                 695                 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705                 710                 715                 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
                725                 730                 735

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
            740                 745                 750

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
        755                 760                 765
```

```
Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
    770                 775                 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
785                 790                 795                 800

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
                805                 810                 815

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
            820                 825                 830

Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
        835                 840                 845

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
    850                 855                 860

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
865                 870                 875                 880

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
                885                 890                 895

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
            900                 905                 910

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
        915                 920                 925

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
    930                 935                 940

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
945                 950                 955                 960

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
                965                 970                 975

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
            980                 985                 990

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  Asn Gly Gln Pro Glu  Asn Asn Tyr
        995                 1000                1005

Lys Thr  Thr Pro Pro Val Leu  Asp Ser Asp Gly Ser  Phe Phe Leu
```

```
                1010                1015                1020

Tyr Ser  Lys Leu Thr Val Asp  Lys Ser Arg Trp Gln  Gln Gly Asn
    1025                1030                1035

Val Phe  Ser Cys Ser Val Met  His Glu Ala Leu His  Asn His Tyr
    1040                1045                1050

Thr Gln  Lys Ser Leu Ser Leu  Ser Pro Gly Lys
    1055                1060
```

<210> 16
<211> 3255
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 16

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca       120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct       180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga       240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg       300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt       360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt       420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc       480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca       540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct       600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt       660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg       720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca       780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc       840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac       900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat       960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg      1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc      1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc      1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata      1200
```

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860

acaggtggca ccactgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat 2100

cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160

tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaagggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tttcacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460

gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggtgaagg agaaggtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctgacaaa 2580

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 2640

ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 2700

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 2760

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 2880

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 3240

ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 17
<211> 1064
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (563)..(837)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 17

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

```
Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
```

405 410 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
420 425 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
435 440 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
450 455 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465 470 475 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
485 490 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
500 505 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
515 520 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
530 535 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545 550 555 560

Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
835 840 845

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
850 855 860

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
865 870 875 880

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
885 890 895

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
900 905 910

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
915 920 925

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
930 935 940

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
945 950 955 960

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
965 970 975

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
980 985 990

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
995 1000 1005

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
1010 1015 1020

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
1025 1030 1035

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
1040 1045 1050

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
1055 1060

<210> 18
<211> 3255
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (1750)..(2574)
<223> n es a, c, g, o t

<400> 18

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1800

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1860

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1920

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1980

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2040

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2100

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2160

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2220

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2400

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa 2580

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 2640

ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 2700

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 2760

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 2880

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 3240

ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 19
<211> 1064
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (404)..(837)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 19

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
20 25 30

```
Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
```

```
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                405                 410                 415

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            420                 425                 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        435                 440                 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
    450                 455                 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465                 470                 475                 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                485                 490                 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            500                 505                 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        515                 520                 525
```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785                 790                 795                 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
                805                 810                 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            820                 825                 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
        835                 840                 845

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
    850                 855                 860

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
865                 870                 875                 880

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
                885                 890                 895

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
            900                 905                 910

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
        915                 920                 925

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
    930                 935                 940

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
945                 950                 955                 960

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
                965                 970                 975

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
            980                 985                 990

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  Asn Gly Gln Pro Glu  Asn Asn Tyr
        995                 1000                1005

Lys Thr  Thr Pro Pro Val Leu  Asp Ser Asp Gly Ser  Phe Phe Leu
    1010                1015                1020

Tyr Ser  Lys Leu Thr Val Asp  Lys Ser Arg Trp Gln  Gln Gly Asn
    1025                1030                1035

 Val Phe  Ser Cys Ser Val Met  His Glu Ala Leu His  Asn His Tyr
    1040                1045                1050

 Thr Gln  Lys Ser Leu Ser Leu  Ser Pro Gly Lys
    1055                1060
```

<210> 20
<211> 3255
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (1273)..(2574)
<223> n es a, c, g, o t

<400> 20

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc      60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca     120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct     180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga     240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg     300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt     360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt     420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc     480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca     540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct     600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt      660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg     720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca     780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc     840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac     900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat     960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg    1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc    1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc    1140
```

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1320

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1380

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1440

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1500

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1560

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1620

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1680

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1740

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1800

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1860

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1920

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 1980

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2040

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2100

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2160

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2220

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2280

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2340

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2400

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2460

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 2520

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngacaaa 2580

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 2640

ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 2700

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 2760

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 2820

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 2880

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 2940

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 3000

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 3060

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 3120

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 3180

ttctcatgct ccgtgatgca cgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 3240

ctgtctccgg gtaaa 3255

<210> 21
<211> 791
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 21

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175
```

```
Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430
```

```
Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
                565                 570                 575

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            580                 585                 590

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        595                 600                 605

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    610                 615                 620

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
625                 630                 635                 640

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                645                 650                 655

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            660                 665                 670

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
```

675 680 685

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
690 695 700

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
705 710 715 720

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
725 730 735

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
740 745 750

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
755 760 765

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
770 775 780

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
785 790

<210> 22
<211> 2436
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 22

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgta gatctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 1800

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 1860

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 1920

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1980

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 2040

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 2100

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 2160

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2220

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 2280

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2340

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 2400

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2436

<210> 23
<211> 632
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 23

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220
```

```
Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                405                 410                 415

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            420                 425                 430

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        435                 440                 445

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    450                 455                 460

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
465                 470                 475                 480
```

```
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                485                 490                 495

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            500                 505                 510

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        515                 520                 525

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    530                 535                 540

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
545                 550                 555                 560

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                565                 570                 575

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            580                 585                 590

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        595                 600                 605

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    610                 615                 620

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
625                 630
```

<210> 24
<211> 1962
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 24

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc      60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420
```

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcagatctga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 1320

ctgggggga cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 1380

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 1440

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1500

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1560

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1620

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1680

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1740

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1800

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1860

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcacgaggc tctgcacaac 1920

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaat ga 1962

<210> 25
<211> 1065
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 25

```
Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys Ile Glu Asn Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

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

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Ile Phe Ala Pro Lys
145                 150                 155                 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Gln Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Val Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255
```

```
Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
           260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu Arg Ser Arg Leu Asn
       275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Lys Glu Trp
   290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
               325                 330                 335

Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Ser Leu Lys
           340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
       355                 360                 365

Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
   370                 375                 380

Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
               405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ala Ser Asn Gln Ala
           420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Thr
       435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr Thr Asn Glu Trp Leu
   450                 455                 460

Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg Gly Val Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
               485                 490                 495

Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr Ile Met Asp Asp Ser
```

```
                500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
                565                 570                 575

Asn Pro Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
            580                 585                 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
        595                 600                 605

Glu Lys Pro Thr Ile Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
    610                 615                 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625                 630                 635                 640

His Trp Glu His Asp Ser His Ala Gln Leu Arg Trp Ser Val Leu Thr
                645                 650                 655

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
            660                 665                 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
        675                 680                 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Ser Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
    690                 695                 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705                 710                 715                 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Val Val Gly
                725                 730                 735

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
            740                 745                 750
```

```
Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
        755                 760                 765

Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
    770                 775                 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Thr Asp Leu Asp Lys Lys Asn Thr Glu
785                 790                 795                 800

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
                805                 810                 815

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
            820                 825                 830

Leu Asp Pro Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser Gly Cys Lys Pro Cys
        835                 840                 845

Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
    850                 855                 860

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
865                 870                 875                 880

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe
                885                 890                 895

Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu
            900                 905                 910

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His
        915                 920                 925

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala
    930                 935                 940

Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg
945                 950                 955                 960

Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met
                965                 970                 975

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro
            980                 985                 990

Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln  Trp Asn Gly Gln Pro  Ala Glu Asn
        995                 1000                1005
```

Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
1010 1015 1020

Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
1025 1030 1035

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
1040 1045 1050

His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
1055 1060 1065

<210> 26
<211> 3261
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 26

atggagaggg ggctgccgtt gctgtgcgcc acgctcgccc ttgccctcgc cctggcgggc 60

gctttccgca gcgacaaatg tggcgggacc ataaaaatcg aaaacccagg gtacctcaca 120

tctcccggtt accctcattc ttaccatcca agtgagaagt gtgaatggct aatccaagct 180

ccggaaccct accagagaat catgatcaac ttcaacccac atttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtaatc gatggggaga atgaaggcgg ccgcctgtgg 300

gggaagttct gtgggaagat tgcaccttct cctgtggtgt cttcagggcc ctttctcttc 360

atcaaatttg tctctgacta tgagacacat ggggcagggt tttccatccg ctatgaaatc 420

ttcaagagag ggcccgaatg ttctcagaac tatacagcac ctactggagt gataaagtcc 480

cctgggttcc ctgaaaaata ccccaacagc ttggagtgca cctacatcat ctttgcacca 540

aagatgtctg agataatcct ggagtttgaa agttttgacc tggagcaaga ctcgaatcct 600

cccggaggaa tgttctgtcg ctatgaccgg ctggagatct gggatggatt ccctgaagtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ttgtgggcag aaaactcctg gccggatccg ctcctcttca 720

ggcgttctat ccatggtctt ttacactgac agcgcaatag caaaagaagg tttctcagcc 780

aactacagtg tgctacagag cagcatctct gaagatttta agtgtatgga ggctctgggc 840

atggaatctg gagagatcca ttctgatcag atcactgcat cttcacagta tggtaccaac 900

tggtctgtag agcgctcccg cctgaactac cctgaaaatg ggtggactcc aggagaagac 960

tcctacaagg agtggatcca ggtggacttg ggcctcctgc gattcgttac tgctgtaggg 1020

acacagggtg ccatttccaa ggaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacagagta 1080

gacatcagct ccaacggaga ggactggatc tccctgaaag agggaaataa agccattatc 1140

```
tttcagggaa acaccaaccc cacagatgtt gtcttaggag ttttctccaa accactgata     1200
actcgatttg tccgaatcaa acctgtatcc tgggaaactg gtatatctat gagatttgaa     1260
gtttatggct gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggcat ggtgtctgga     1320
cttatttcag actcccagat tacagcatcc aatcaagccg acaggaattg gatgccagaa     1380
aacatccgtc tggtgaccag tcgtaccggc tgggcactgc caccctcacc ccacccatac     1440
accaatgaat ggctccaagt ggacctggga gatgagaaga tagtaagagg tgtcatcatt     1500
cagggtggga agcaccgaga aaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgcctatagt     1560
aacaatggct ctgactggaa aactatcatg gatgacagca agcgcaaggc taagtcgttc     1620
gaaggcaaca acaactatga cacacctgag cttcggacgt tttcacctct ctccacaagg     1680
ttcatcagga tctaccctga gagagccaca cacagtgggc ttgggctgag gatggagcta     1740
ctgggctgtg aagtggaagc acctacagct ggaccaacca cacccaatgg gaacccagtg     1800
gatgagtgtg acgacgacca ggccaactgc cacagtggca caggtgatga cttccagctc     1860
acaggaggca ccactgtcct ggccacagag aagccaacca ttatagacag caccatccaa     1920
tcagagttcc cgacatacgg ttttaactgc gagtttggct ggggctctca caagacattc     1980
tgccactggg agcatgacag ccatgcacag ctcaggtgga gtgtgctgac cagcaagaca     2040
gggccgattc aggaccatac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgatgaaaat     2100
cagaaaggca aagtagcccg cctggtgagc cctgtggtct attcccagag ctctgcccac     2160
tgtatgacct tctggtatca catgtccggc tctcatgtgg gtacactgag ggtcaaacta     2220
cgctaccaga agccagagga atatgatcaa ctggtctgga tggtggttgg gcaccaagga     2280
gaccactgga aagaaggacg tgtcttgctg cacaaatctc tgaaactata tcaggttatt     2340
tttgaaggtg aaatcggaaa aggaaacctt ggtggaattg ctgtggatga tatcagtatt     2400
aacaaccata tttctcagga agactgtgca aaaccaacag acctagataa aaagaacaca     2460
gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcact ccaggatatg aaggagaagg ggaaggtgac     2520
aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg cttaagaccc tggatcccgt ctcgagcacc     2580
atggttagat ctggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc     2640
atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt     2700
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat     2760
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc     2820
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc     2880
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc     2940
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat     3000
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg     3060
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat     3120
ggctcttact tcgtctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat     3180
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc     3240
tcccactctc ctggtaaatg a                                              3261
```

<210> 27
<211> 813
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 27

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Thr Leu Ala Leu Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Leu Ala Gly Ala Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Asn Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly
                85                  90                  95

Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175
```

```
Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Lys Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Ser Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
```

```
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ala Ser Asn Gln Ala Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Thr Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr
465                 470                 475                 480

Thr Asn Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Val Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser Gly
            580                 585                 590

Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
        595                 600                 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
    610                 615                 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
625                 630                 635                 640

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
                645                 650                 655

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
            660                 665                 670
```

```
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
        675                 680                 685

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
    690                 695                 700

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
705                 710                 715                 720

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
                725                 730                 735

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
            740                 745                 750

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
        755                 760                 765

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
    770                 775                 780

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
785                 790                 795                 800

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
                805                 810
```

<210> 28
<211> 2442
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 28

```
atggagaggg ggctgccgtt gctgtgcgcc acgctcgccc ttgccctcgc cctggcgggc       60
gctttccgca gcgacaaatg tggcgggacc ataaaaatcg aaaacccagg gtacctcaca      120
tctcccggtt accctcattc ttaccatcca agtgagaagt gtgaatggct aatccaagct      180
ccggaaccct accagagaat catgatcaac ttcaacccac atttcgattt ggaggacaga      240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtaatc gatggggaga atgaaggcgg ccgcctgtgg      300
gggaagttct gtgggaagat tgcaccttct cctgtggtgt cttcagggcc ctttctcttc      360
atcaaatttg tctctgacta tgagacacat ggggcagggt tttccatccg ctatgaaatc      420
ttcaagagag ggcccgaatg ttctcagaac tatacagcac ctactggagt gataaagtcc      480
cctgggttcc ctgaaaaata ccccaacagc ttggagtgca cctacatcat ctttgcacca      540
```

aagatgtctg agataatcct ggagtttgaa agttttgacc tggagcaaga ctcgaatcct 600
cccggaggaa tgttctgtcg ctatgaccgg ctggagatct gggatggatt ccctgaagtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ttgtgggcag aaaactcctg gccggatccg ctcctcttca 720
ggcgttctat ccatggtctt ttacactgac agcgcaatag caaaagaagg tttctcagcc 780
aactacagtg tgctacagag cagcatctct gaagatttta agtgtatgga ggctctgggc 840
atggaatctg gagagatcca ttctgatcag atcactgcat cttcacagta tggtaccaac 900
tggtctgtag agcgctcccg cctgaactac cctgaaaatg ggtggactcc aggagaagac 960
tcctacaagg agtggatcca ggtggacttg ggcctcctgc gattcgttac tgctgtaggg 1020
acacagggtg ccatttccaa ggaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacagagta 1080
gacatcagct ccaacggaga ggactggatc tccctgaaag agggaaataa agccattatc 1140
tttcagggaa acaccaaccc cacagatgtt gtcttaggag ttttctccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa acctgtatcc tgggaaactg gtatatctat gagatttgaa 1260
gtttatggct gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggcat ggtgtctgga 1320
cttatttcag actcccagat tacagcatcc aatcaagccg acaggaattg gatgccagaa 1380
aacatccgtc tggtgaccag tcgtaccggc tgggcactgc caccctcacc ccacccatac 1440
accaatgaat ggctccaagt ggacctggga gatgagaaga tagtaagagg tgtcatcatt 1500
cagggtggga agcaccgaga aaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgcctatagt 1560
aacaatggct ctgactggaa aactatcatg gatgacagca agcgcaaggc taagtcgttc 1620
gaaggcaaca acaactatga cacacctgag cttcggacgt tttcacctct ctccacaagg 1680
ttcatcagga tctaccctga gagagccaca cacagtgggc ttgggctgag gatggagcta 1740
ctgggctgtg tctcgagcac catggttaga tctggttgta agccttgcat atgtacagtc 1800
ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 1860
ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag 1920
ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 1980
cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 2040
aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 2100
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc 2160
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct 2220
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat gggcagccag cggagaacta caagaacact 2280
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 2340
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 2400
caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaat ga 2442

<210> 29
<211> 633
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 29

```
Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys Ile Glu Asn Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

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

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Ile Phe Ala Pro Lys
145                 150                 155                 160

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Gln Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205
```

```
Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Val Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Lys Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Ser Leu Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser Gly Cys Lys Pro Cys
                405                 410                 415

Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
            420                 425                 430

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
        435                 440                 445

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe
    450                 455                 460
```

```
Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu
465                 470                 475                 480

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His
                485                 490                 495

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala
            500                 505                 510

Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg
        515                 520                 525

Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met
    530                 535                 540

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro
545                 550                 555                 560

Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn
                565                 570                 575

Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val
            580                 585                 590

Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr
        595                 600                 605

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu
    610                 615                 620

Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
625                 630
```

<210> 30
<211> 1965
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 30

```
atggagaggg ggctgccgtt gctgtgcgcc acgctcgccc ttgccctcgc cctggcgggc      60
gctttccgca gcgacaaatg tggcgggacc ataaaaatcg aaaacccagg gtacctcaca     120
tctcccggtt accctcattc ttaccatcca agtgagaagt gtgaatggct aatccaagct     180
ccggaaccct accagagaat catgatcaac ttcaacccac atttcgattt ggaggacaga     240
```

gactgcaagt atgactacgt ggaagtaatc gatggggaga atgaaggcgg ccgcctgtgg 300

gggaagttct gtgggaagat tgcaccttct cctgtggtgt cttcagggcc ctttctcttc 360

atcaaatttg tctctgacta tgagacacat ggggcagggt tttccatccg ctatgaaatc 420

ttcaagagag ggcccgaatg ttctcagaac tatacagcac ctactggagt gataaagtcc 480

cctgggttcc ctgaaaaata ccccaacagc ttggagtgca cctacatcat ctttgcacca 540

aagatgtctg agataatcct ggagtttgaa agttttgacc tggagcaaga ctcgaatcct 600

cccggaggaa tgttctgtcg ctatgaccgg ctggagatct gggatggatt ccctgaagtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ttgtgggcag aaaactcctg gccggatccg ctcctcttca 720

ggcgttctat ccatggtctt ttacactgac agcgcaatag caaaagaagg tttctcagcc 780

aactacagtg tgctacagag cagcatctct gaagatttta agtgtatgga ggctctgggc 840

atggaatctg gagagatcca ttctgatcag atcactgcat cttcacagta tggtaccaac 900

tggtctgtag agcgctcccg cctgaactac cctgaaaatg ggtggactcc aggagaagac 960

tcctacaagg agtggatcca ggtggacttg ggcctcctgc gattcgttac tgctgtaggg 1020

acacagggtg ccatttccaa ggaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacagagta 1080

gacatcagct ccaacggaga ggactggatc tccctgaaag agggaaataa agccattatc 1140

tttcagggaa acaccaaccc cacagatgtt gtcttaggag ttttctccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa acctgtatcc tgggaaactg gtatatctat gagatttgaa 1260

gtttatggct gcgtctcgag caccatggtt agatctggtt gtaagccttg catatgtaca 1320

gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt 1380

actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg gtagacatca gcaaggatga tcccgaggtc 1440

cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag gtgcacacag ctcagacgca accccgggag 1500

gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg 1560

ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag 1620

aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg aaggctccac aggtgtacac cattccacct 1680

cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc agtctgacct gcatgataac agacttcttc 1740

cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac 1800

actcagccca tcatggacac agatggctct tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag 1860

aagagcaact gggaggcagg aaatactttc acctgctctg tgttacatga gggcctgcac 1920

aaccaccata ctgagaagag cctctcccac tctcctggta aatga 1965

<210> 31
<211> 911
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 31

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
```

```
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala
                405                 410                 415

Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp
            420                 425                 430

Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly
        435                 440                 445

Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr
    450                 455                 460

Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp
465                 470                 475                 480
```

```
Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln
                485                 490                 495

Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His
            500                 505                 510

Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys
        515                 520                 525

Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser
    530                 535                 540

Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly
545                 550                 555                 560

Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln
                565                 570                 575

Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly
            580                 585                 590

Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu
        595                 600                 605

Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile
    610                 615                 620

Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp
625                 630                 635                 640

Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr
                645                 650                 655

Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys
            660                 665                 670

Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His
        675                 680                 685

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
    690                 695                 700

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
705                 710                 715                 720

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
                725                 730                 735
```

```
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
            740                 745                 750

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
        755                 760                 765

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
    770                 775                 780

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
785                 790                 795                 800

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
                805                 810                 815

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
            820                 825                 830

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
        835                 840                 845

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
    850                 855                 860

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
865                 870                 875                 880

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
                885                 890                 895

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            900                 905                 910
```

<210> 32
<211> 2799
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 32

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
```

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct gaagtggaag cccctacagc tggaccgacc 1320
actcccaacg ggaacttggt ggatgaatgt gatgacgacc aggccaactg ccacagtgga 1380
acaggtgatg acttccagct cacaggtggc accactgtgc tggccacaga aaagcccacg 1440
gtcatagaca gcaccataca atcagagttt ccaacatatg gttttaactg tgaatttggc 1500
tggggctctc acaagacctt ctgccactgg gaacatgaca atcacgtgca gctcaagtgg 1560
agtgtgttga ccagcaagac gggacccatt caggatcaca caggagatgg caacttcatc 1620
tattcccaag ctgacgaaaa tcagaagggc aaagtggctc gcctggtgag ccctgtggtt 1680
tattcccaga actctgccca ctgcatgacc ttctggtatc acatgtctgg gtcccacgtc 1740
ggcacactca gggtcaaact gcgctaccag aagccagagg agtacgatca gctggtctgg 1800
atggccattg gacaccaagg tgaccactgg aaggaagggc gtgtcttgct ccacaagtct 1860
ctgaaacttt atcaggtgat tttcgagggc gaaatcggaa aaggaaacct tggtgggatt 1920
gctgtggatg acattagtat taataaccac atttcacaag aagattgtgc aaaaccagca 1980
gacctggata aaaagaaccc agaaattaaa attgatgaaa cagggagcac gccaggatac 2040
gaaggtgaag gagaaggtga caagaacatc tccaggaagc caggcaatgt gttgaagacc 2100
ttagacccca gatctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 2160

ggggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 2220

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 2280

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 2340

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 2400

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 2460

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 2520

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2580

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 2640

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2700

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 2760

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 2799

<210> 33
<211> 911
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 33

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
20 25 30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
35 40 45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
50 55 60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65 70 75 80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
85 90 95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
100 105 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
115 120 125

```
Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
```

```
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala
                405                 410                 415

Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp
            420                 425                 430

Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly
        435                 440                 445

Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr
    450                 455                 460

Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp
465                 470                 475                 480

Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln
                485                 490                 495

Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His
            500                 505                 510

Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys
        515                 520                 525

Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser
    530                 535                 540

Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly
545                 550                 555                 560

Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln
                565                 570                 575

Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly
            580                 585                 590

Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu
        595                 600                 605

Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile
    610                 615                 620
```

```
Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp
625                 630                 635                 640

Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr
                645                 650                 655

Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys
            660                 665                 670

Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His
        675                 680                 685

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
    690                 695                 700

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
705                 710                 715                 720

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
                725                 730                 735

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
            740                 745                 750

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
        755                 760                 765

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
    770                 775                 780

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
785                 790                 795                 800

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
                805                 810                 815

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
            820                 825                 830

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
        835                 840                 845

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
    850                 855                 860

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
865                 870                 875                 880

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
                885                 890                 895

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            900                 905                 910
```

<210> 34
<211> 2799
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 34

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggggа tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct gaagtggaag cccctacagc tggaccgacc 1320

actcccaacg ggaacttggt ggatgaatgt gatgacgacc aggccaactg ccacagtgga 1380

acaggtgatg acttccagct cacaggtggc accactgtgc tggccacaga aaagcccacg 1440

gtcatagaca gcaccataca atcagagttt ccaacatatg gttttaactg tgaatttggc 1500

tggggctctc acaagacctt ctgccactgg gaacatgaca atcacgtgca gctcaagtgg 1560

agtgtgttga ccagcaagac gggacccatt caggatcaca caggagatgg caacttcatc 1620

tattcccaag ctgacgaaaa tcagaagggc aaagtggctc gcctggtgag ccctgtggtt 1680

tattcccaga actctgccca ctgcatgacc ttctggtatc acatgtctgg gtcccacgtc 1740

ggcacactca gggtcaaact gcgctaccag aagccagagg agtacgatca gctggtctgg 1800

atggccattg gacaccaagg tgaccactgg aaggaagggc gtgtcttgct ccacaagtct 1860

ctgaaacttt atcaggtgat tttcgagggc gaaatcggaa aaggaaacct tggtgggatt 1920

gctgtggatg acattagtat taataaccac atttcacaag aagattgtgc aaaaccagca 1980

gacctggata aaaagaaccc agaaattaaa attgatgaaa cagggagcac gccaggatac 2040

gaaggtgaag gagaaggtga caagaacatc tccaggaagc caggcaatgt gttgaagacc 2100

ttagacccca gatctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 2160

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 2220

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 2280

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 2340

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 2400

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 2460

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 2520

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2580

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 2640

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2700

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc acgaggctct gcacaaccac 2760

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatga 2799

<210> 35
<211> 755
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 35

```
 Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Glu Val Glu
                245                 250                 255

Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu
            260                 265                 270
```

```
Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe
        275                 280                 285

Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val
    290                 295                 300

Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys
305                 310                 315                 320

Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp
                325                 330                 335

Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro
            340                 345                 350

Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp
        355                 360                 365

Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr
    370                 375                 380

Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly
385                 390                 395                 400

Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu
                405                 410                 415

Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His
            420                 425                 430

Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln
        435                 440                 445

Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala
    450                 455                 460

Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala
465                 470                 475                 480

Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu
                485                 490                 495

Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn
            500                 505                 510

Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser
```

```
                515                 520                 525

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
    530                 535                 540

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
545                 550                 555                 560

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
                565                 570                 575

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
            580                 585                 590

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
        595                 600                 605

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
    610                 615                 620

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
625                 630                 635                 640

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
                645                 650                 655

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
            660                 665                 670

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
        675                 680                 685

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
    690                 695                 700

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
705                 710                 715                 720

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
                725                 730                 735

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
            740                 745                 750

Pro Gly Lys
        755
```

<210> 36
<211> 2331
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 36

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc      60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca     120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct     180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga     240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg     300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt     360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt     420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc     480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca     540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct     600
ccaggggggа tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt     660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg     720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca     780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aagaagtgga agcccctaca     840
gctggaccga ccactcccaa cgggaacttg gtggatgaat gtgatgacga ccaggccaac     900
tgccacagtg gaacaggtga tgacttccag ctcacaggtg gcaccactgt gctggccaca     960
gaaaagccca cggtcataga cagcaccata caatcagagt ttccaacata tggttttaac    1020
tgtgaatttg gctggggctc tcacaagacc ttctgccact gggaacatga caatcacgtg    1080
cagctcaagt ggagtgtgtt gaccagcaag acgggaccca ttcaggatca cacaggagat    1140
ggcaacttca tctattccca agctgacgaa aatcagaagg gcaaagtggc tcgcctggtg    1200
agccctgtgg tttattccca gaactctgcc cactgcatga ccttctggta tcacatgtct    1260
gggtcccacg tcggcacact cagggtcaaa ctgcgctacc agaagccaga ggagtacgat    1320
cagctggtct ggatggccat tggacaccaa ggtgaccact ggaaggaagg gcgtgtcttg    1380
ctccacaagt ctctgaaact ttatcaggtg attttcgagg gcgaaatcgg aaaaggaaac    1440
cttggtggga ttgctgtgga tgacattagt attaataacc acatttcaca agaagattgt    1500
gcaaaaccag cagacctgga taaaaagaac ccagaaatta aaattgatga aacagggagc    1560
acgccaggat acgaaggtga aggagaaggt gacaagaaca tctccaggaa gccaggcaat    1620
```

gtgttgaaga ccttagaccc cagatctgac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca 1680

cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc 1740

atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct 1800

gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg 1860

cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag 1920

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc 1980

atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg 2040

cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc 2100

ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac 2160

aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac ggctccttct tcctctacag caagctcacc 2220

gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac gtcttctcat gctccgtgat gcacgaggct 2280

ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaatg a 2331

<210> 37
<211>227
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 37

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
225
```

<210> 38
<211> 853
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 38

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
```

```
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335
```

```
Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
                565                 570                 575

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
            580                 585                 590
```

```
Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
        595                 600                 605

Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
    610                 615                 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625                 630                 635                 640

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
                645                 650                 655

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
            660                 665                 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
        675                 680                 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
    690                 695                 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705                 710                 715                 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
                725                 730                 735

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
            740                 745                 750

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
        755                 760                 765

Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
    770                 775                 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
785                 790                 795                 800

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
                805                 810                 815

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
            820                 825                 830

Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
        835                 840                 845

His His His His His
    850
```

<210> 39
<211> 2625
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 39

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860

acaggtggca ccactgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat 2100

cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160

tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaagggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tttcacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460

gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggtgaagg agaaggtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc 2580

aaggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga 2625

<210> 40
<211> 580
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 40

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45
 Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
     50                  55                  60

 Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
 65                  70                  75                  80

 Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                 85                  90                  95

 Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
             100                 105                 110

 Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
         115                 120                 125

 Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
     130                 135                 140

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

 Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                 165                 170                 175

 Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
             180                 185                 190

 Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
         195                 200                 205

 Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
     210                 215                 220

 Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
 225                 230                 235                 240

 Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                 245                 250                 255

 Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
             260                 265                 270

 Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
         275                 280                 285

 Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
     290                 295                 300
```

```
Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His
                565                 570                 575

His His His His
            580
```

<210> 41
<211> 1806
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 41

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgta gatctggatc caaggaaaac ttgtatttcc agggccatca tcatcatcat 1800

cattga 1806

<210> 42
<211> 421
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 42

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140
```

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
                405                 410                 415

His His His His His
            420
```

<210> 43
<211> 1329
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 43

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggggа tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcagatctgg atccaaggaa aacttgtatt tccagggcca tcatcatcat 1320

catcattga 1329

<210> 44
<211> 262
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 44

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
                245                 250                 255

His His His His His His
            260
```

<210> 45
<211> 852
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 45

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggggа tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgagatc tggatccaag gaaaacttgt atttccaggg ccatcatcat 840

catcatcatt ga 852

<210> 46
<211> 853
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 46

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
```

225 230 235 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
245 250 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
260 265 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
275 280 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
290 295 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305 310 315 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
325 330 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
340 345 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
355 360 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
370 375 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385 390 395 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
405 410 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
420 425 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
435 440 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
450 455 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465 470 475 480

```
Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
                565                 570                 575

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
            580                 585                 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
        595                 600                 605

Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
    610                 615                 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625                 630                 635                 640

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
                645                 650                 655

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
            660                 665                 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
        675                 680                 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
    690                 695                 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705                 710                 715                 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
                725                 730                 735
```

```
His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
            740                 745                 750

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
        755                 760                 765

Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
    770                 775                 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
785                 790                 795                 800

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
                805                 810                 815

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
            820                 825                 830

Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
        835                 840                 845

His His His His His
    850
```

<210> 47
<211> 2625
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 47

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc      480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca      540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct      600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt       660
```

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860

acaggtggca ccactgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat 2100

cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160

tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaagggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tttcacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460

gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggtgaagg agaaggtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc 2580

aaggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga 2625

<210> 48
<211> 580
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 48

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190
```

```
Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445
```

```
Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His
                565                 570                 575

His His His His
            580
```

<210> 49
<211> 1806
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 49

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc      480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca      540
```

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgta gatctggatc caaggaaaac ttgtatttcc agggccatca tcatcatcat 1800

cattga 1806

<210> 50
<211> 421
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 50

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
20 25 30

```
Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285
```

```
Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
                405                 410                 415

His His His His His
            420
```

<210> 51
<211> 1329
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 51

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc      480
```

```
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca   540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct   600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt   660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg   720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca   780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc   840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac   900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat   960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg  1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc  1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc  1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata  1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa  1260

gtatatggtt gcagatctgg atccaaggaa aacttgtatt tccagggcca tcatcatcat  1320

catcattga                                                          1329
```

<210> 52
<211> 700
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 52

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95
```

```
Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
```

```
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala
                405                 410                 415

Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp
            420                 425                 430

Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly
        435                 440                 445

Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr
    450                 455                 460

Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp
465                 470                 475                 480

Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln
                485                 490                 495

Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His
            500                 505                 510

Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys
        515                 520                 525

Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser
    530                 535                 540

Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly
545                 550                 555                 560

Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln
                565                 570                 575

Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly
            580                 585                 590
```

```
Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu
        595                 600                 605

Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile
    610                 615                 620

Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp
625                 630                 635                 640

Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr
                645                 650                 655

Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys
            660                 665                 670

Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu
        675                 680                 685

Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His His His His His
    690                 695                 700
```

<210> 53
<211> 2166
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 53

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc      480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca      540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct      600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt       660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg      720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca      780
```

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct gaagtggaag cccctacagc tggaccgacc 1320

actcccaacg ggaacttggt ggatgaatgt gatgacgacc aggccaactg ccacagtgga 1380

acaggtgatg acttccagct cacaggtggc accactgtgc tggccacaga aaagcccacg 1440

gtcatagaca gcaccataca atcagagttt ccaacatatg gttttaactg tgaatttggc 1500

tggggctctc acaagacctt ctgccactgg gaacatgaca atcacgtgca gctcaagtgg 1560

agtgtgttga ccagcaagac gggacccatt caggatcaca caggagatgg caacttcatc 1620

tattcccaag ctgacgaaaa tcagaagggc aaagtggctc gcctggtgag ccctgtggtt 1680

tattcccaga actctgccca ctgcatgacc ttctggtatc acatgtctgg gtcccacgtc 1740

ggcacactca gggtcaaact gcgctaccag aagccagagg agtacgatca gctggtctgg 1800

atggccattg gacaccaagg tgaccactgg aaggaagggc gtgtcttgct ccacaagtct 1860

ctgaaacttt atcaggtgat tttcgagggc gaaatcggaa aaggaaacct tggtgggatt 1920

gctgtggatg acattagtat taataaccac atttcacaag aagattgtgc aaaaccagca 1980

gacctggata aaaagaaccc agaaattaaa attgatgaaa cagggagcac gccaggatac 2040

gaaggtgaag gagaaggtga caagaacatc tccaggaagc caggcaatgt gttgaagacc 2100

ttagacccca gatctggatc caaggaaaac ttgtatttcc agggccatca tcatcatcat 2160

cattga 2166

<210> 54
<211> 700
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 54

Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270
```

```
Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala
                405                 410                 415

Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp
            420                 425                 430

Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly
        435                 440                 445

Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr
    450                 455                 460

Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp
465                 470                 475                 480

Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln
                485                 490                 495

Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His
            500                 505                 510

Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys
        515                 520                 525
```

```
Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser
    530                 535                 540

Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly
545                 550                 555                 560

Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln
                565                 570                 575

Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly
            580                 585                 590

Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu
        595                 600                 605

Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile
    610                 615                 620

Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp
625                 630                 635                 640

Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr
                645                 650                 655

Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys
            660                 665                 670

Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu
        675                 680                 685

Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His His His His His
    690                 695                 700
```

<210> 55
<211> 2166
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 55

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240
```

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccaggc tagcaccaac 900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct gaagtggaag cccctacagc tggaccgacc 1320
actcccaacg ggaacttggt ggatgaatgt gatgacgacc aggccaactg ccacagtgga 1380
acaggtgatg acttccagct cacaggtggc accactgtgc tggccacaga aaagcccacg 1440
gtcatagaca gcaccataca atcagagttt ccaacatatg gttttaactg tgaatttggc 1500
tggggctctc acaagacctt ctgccactgg gaacatgaca atcacgtgca gctcaagtgg 1560
agtgtgttga ccagcaagac gggacccatt caggatcaca caggagatgg caacttcatc 1620
tattcccaag ctgacgaaaa tcagaagggc aaagtggctc gcctggtgag ccctgtggtt 1680
tattcccaga actctgccca ctgcatgacc ttctggtatc acatgtctgg gtcccacgtc 1740
ggcacactca gggtcaaact gcgctaccag aagccagagg agtacgatca gctggtctgg 1800
atggccattg gacaccaagg tgaccactgg aaggaagggc gtgtcttgct ccacaagtct 1860
ctgaaacttt atcaggtgat tttcgagggc gaaatcggaa aaggaaacct tggtgggatt 1920
gctgtggatg acattagtat taataaccac atttcacaag aagattgtgc aaaaccagca 1980
gacctggata aaaagaaccc agaaattaaa attgatgaaa cagggagcac gccaggatac 2040
gaaggtgaag gagaaggtga caagaacatc tccaggaagc caggcaatgt gttgaagacc 2100
ttagacccca gatctggatc caaggaaaac ttgtatttcc agggccatca tcatcatcat 2160
cattga 2166

<210> 56
<211> 544
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 56

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
```

```
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Glu Val Glu
                245                 250                 255

Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu
            260                 265                 270

Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe
        275                 280                 285

Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val
    290                 295                 300

Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys
305                 310                 315                 320

Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp
                325                 330                 335

Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro
            340                 345                 350

Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp
        355                 360                 365

Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr
    370                 375                 380

Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly
385                 390                 395                 400

Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu
                405                 410                 415

Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His
            420                 425                 430

Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln
        435                 440                 445
```

```
Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala
    450                 455                 460

Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala
465                 470                 475                 480

Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu
                485                 490                 495

Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn
            500                 505                 510

Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser
        515                 520                 525

Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His His His His His His
    530                 535                 540
```

<210> 57
<211> 1698
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 57

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc       60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca      120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct      180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga      240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg      300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt      360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt      420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc      480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca      540

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct      600

ccaggggggа tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt      660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg      720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca      780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aagaagtgga agcccctaca      840

gctggaccga ccactcccaa cgggaacttg gtggatgaat gtgatgacga ccaggccaac      900
```

```
tgccacagtg gaacaggtga tgacttccag ctcacaggtg gcaccactgt gctggccaca      960

gaaaagccca cggtcataga cagcaccata caatcagagt ttccaacata tggttttaac     1020

tgtgaatttg gctggggctc tcacaagacc ttctgccact gggaacatga caatcacgtg     1080

cagctcaagt ggagtgtgtt gaccagcaag acgggaccca ttcaggatca cacaggagat     1140

ggcaacttca tctattccca agctgacgaa aatcagaagg gcaaagtggc tcgcctggtg     1200

agccctgtgg tttattccca gaactctgcc cactgcatga ccttctggta tcacatgtct     1260

gggtcccacg tcggcacact cagggtcaaa ctgcgctacc agaagccaga ggagtacgat     1320

cagctggtct ggatggccat tggacaccaa ggtgaccact ggaaggaagg gcgtgtcttg     1380

ctccacaagt ctctgaaact ttatcaggtg attttcgagg gcgaaatcgg aaaaggaaac     1440

cttggtggga ttgctgtgga tgacattagt attaataacc acatttcaca agaagattgt     1500

gcaaaaccag cagacctgga taaaaagaac ccagaaatta aaattgatga aacagggagc     1560

acgccaggat acgaaggtga aggagaaggt gacaagaaca tctccaggaa gccaggcaat     1620

gtgttgaaga ccttagaccc cagatctgga tccaaggaaa acttgtattt ccagggccat     1680

catcatcatc atcattga                                                   1698
```

<210> 58
<211> 853
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 58

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95
```

```
Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ala Lys Lys Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350
```

```
Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
                565                 570                 575

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
            580                 585                 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
        595                 600                 605
```

```
Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
610                 615                 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625                 630                 635                 640

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
                645                 650                 655

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
            660                 665                 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
        675                 680                 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
690                 695                 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705                 710                 715                 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
                725                 730                 735

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
            740                 745                 750

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
        755                 760                 765

Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
770                 775                 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
785                 790                 795                 800

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
                805                 810                 815

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
            820                 825                 830

Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
        835                 840                 845

His His His His His
850
```

<210> 59
<211> 2625
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 59

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc      60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca     120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct     180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga     240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg     300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt     360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt     420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc     480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca     540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct     600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt      660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg     720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca     780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc     840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac     900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat     960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg    1020
acacagggcg ccattgccaa aaagaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc    1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc    1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata    1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa    1260
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga    1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa    1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac    1440
atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt    1500
cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc    1560
```

```
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt   1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga   1680
ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg   1740
ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg   1800
gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc   1860
acaggtggca ccactgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa   1920
tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc   1980
tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg   2040
ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat   2100
cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac   2160
tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg   2220
cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt   2280
gaccactgga aggaagggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt   2340
ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt   2400
aataaccaca tttcacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca   2460
gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggtgaagg agaaggtgac   2520
aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc   2580
aaggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga                   2625
```

<210> 60
<211> 853
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 60

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60
```

```
Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
        275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Lys Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525

Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
```

```
                565                 570                 575

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
            580                 585                 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
        595                 600                 605

Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
    610                 615                 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625                 630                 635                 640

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
                645                 650                 655

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
            660                 665                 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
        675                 680                 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
    690                 695                 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705                 710                 715                 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
                725                 730                 735

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
            740                 745                 750

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
        755                 760                 765

Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
    770                 775                 780

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
785                 790                 795                 800

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
                805                 810                 815
```

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
820 825 830

Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
835 840 845

His His His His His
850

<210> 61
<211> 2625
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 61

atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc 60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca 120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct 180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga 240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg 300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt 360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt 420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc 480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca 540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600
ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagagaag 960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020
acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080
gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140
tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200
actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

```
gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga     1320
cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa     1380
aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac     1440
atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt     1500
cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc     1560
aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt     1620
gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga     1680
ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg     1740
ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg     1800
gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc     1860
acaggtggca ccactgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa     1920
tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc     1980
tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg     2040
ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat     2100
cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac     2160
tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg     2220
cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt     2280
gaccactgga aggaagggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt     2340
ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt     2400
aataaccaca tttcacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca     2460
gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggtgaagg agaaggtgac     2520
aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc     2580
aaggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga                     2625
```

<210> 62
<211> 853
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 62

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30
```

```
Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln
        115                 120                 125

Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu
    130                 135                 140

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

Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp
                165                 170                 175

Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile
            180                 185                 190

Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly
        195                 200                 205

Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met
    210                 215                 220

Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn
225                 230                 235                 240

Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu
                245                 250                 255

Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala
            260                 265                 270

Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn
```

```
         275                 280                 285

Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Lys Lys Ser Tyr Arg Glu Trp
    290                 295                 300

Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr
                325                 330                 335

Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys
            340                 345                 350

Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp
        355                 360                 365

Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg
    370                 375                 380

Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val
385                 390                 395                 400

Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met
                405                 410                 415

Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly
            420                 425                 430

Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser
        435                 440                 445

Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu
    450                 455                 460

Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln
465                 470                 475                 480

Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile
                485                 490                 495

Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser
            500                 505                 510

Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro
        515                 520                 525
```

```
Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr
    530                 535                 540

Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
                565                 570                 575

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
            580                 585                 590

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
        595                 600                 605

Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
    610                 615                 620

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
625                 630                 635                 640

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
                645                 650                 655

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
            660                 665                 670

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
        675                 680                 685

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
    690                 695                 700

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
705                 710                 715                 720

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
                725                 730                 735

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
            740                 745                 750

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
        755                 760                 765

Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
    770                 775                 780
```

```
Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
785                 790                 795                 800

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
                805                 810                 815

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
            820                 825                 830

Leu Asp Pro Arg Ser Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly His
        835                 840                 845

His His His His His
    850
```

<210> 63
<211> 2625
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 63

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc        60
gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca       120
tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct       180
ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga       240
gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg       300
ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt       360
atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt       420
ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc       480
cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca       540
aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct       600
ccaggggggа tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt       660
ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg       720
ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca       780
aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc       840
atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac       900
tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggaaagaag       960
tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg      1020
```

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860

acaggtggca ccactgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat 2100

cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160

tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaagggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tttcacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460

gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggtgaagg agaaggtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagaccccag atctggatcc 2580

aaggaaaact tgtatttcca gggccatcat catcatcatc attga 2625

<210> 64
<211> 771
<212> PRT
<213> humana

<400> 64

```
Met Gly Trp Leu Thr Arg Ile Val Cys Leu Phe Trp Gly Val Leu Leu
1               5                  10                  15

Thr Ala Arg Ala Asn Tyr Gln Asn Gly Lys Asn Asn Val Pro Arg Leu
            20                  25                  30

Lys Leu Ser Tyr Lys Glu Met Leu Glu Ser Asn Asn Val Ile Thr Phe
        35                  40                  45

Asn Gly Leu Ala Asn Ser Ser Ser Tyr His Thr Phe Leu Leu Asp Glu
    50                  55                  60

Glu Arg Ser Arg Leu Tyr Val Gly Ala Lys Asp His Ile Phe Ser Phe
65                  70                  75                  80

Asp Leu Val Asn Ile Lys Asp Phe Gln Lys Ile Val Trp Pro Val Ser
                85                  90                  95

Tyr Thr Arg Arg Asp Glu Cys Lys Trp Ala Gly Lys Asp Ile Leu Lys
            100                 105                 110

Glu Cys Ala Asn Phe Ile Lys Val Leu Lys Ala Tyr Asn Gln Thr His
        115                 120                 125

Leu Tyr Ala Cys Gly Thr Gly Ala Phe His Pro Ile Cys Thr Tyr Ile
    130                 135                 140

Glu Ile Gly His His Pro Glu Asp Asn Ile Phe Lys Leu Glu Asn Ser
145                 150                 155                 160

His Phe Glu Asn Gly Arg Gly Lys Ser Pro Tyr Asp Pro Lys Leu Leu
                165                 170                 175

Thr Ala Ser Leu Leu Ile Asp Gly Glu Leu Tyr Ser Gly Thr Ala Ala
            180                 185                 190

Asp Phe Met Gly Arg Asp Phe Ala Ile Phe Arg Thr Leu Gly His His
        195                 200                 205

His Pro Ile Arg Thr Glu Gln His Asp Ser Arg Trp Leu Asn Asp Pro
    210                 215                 220

Lys Phe Ile Ser Ala His Leu Ile Ser Glu Ser Asp Asn Pro Glu Asp
225                 230                 235                 240

Asp Lys Val Tyr Phe Phe Phe Arg Glu Asn Ala Ile Asp Gly Glu His
                245                 250                 255
```

```
Ser Gly Lys Ala Thr His Ala Arg Ile Gly Gln Ile Cys Lys Asn Asp
            260                 265                 270

Phe Gly Gly His Arg Ser Leu Val Asn Lys Trp Thr Thr Phe Leu Lys
        275                 280                 285

Ala Arg Leu Ile Cys Ser Val Pro Gly Pro Asn Gly Ile Asp Thr His
    290                 295                 300

Phe Asp Glu Leu Gln Asp Val Phe Leu Met Asn Phe Lys Asp Pro Lys
305                 310                 315                 320

Asn Pro Val Val Tyr Gly Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe Lys
                325                 330                 335

Gly Ser Ala Val Cys Met Tyr Ser Met Ser Asp Val Arg Arg Val Phe
            340                 345                 350

Leu Gly Pro Tyr Ala His Arg Asp Gly Pro Asn Tyr Gln Trp Val Pro
        355                 360                 365

Tyr Gln Gly Arg Val Pro Tyr Pro Arg Pro Gly Thr Cys Pro Ser Lys
    370                 375                 380

Thr Phe Gly Gly Phe Asp Ser Thr Lys Asp Leu Pro Asp Asp Val Ile
385                 390                 395                 400

Thr Phe Ala Arg Ser His Pro Ala Met Tyr Asn Pro Val Phe Pro Met
                405                 410                 415

Asn Asn Arg Pro Ile Val Ile Lys Thr Asp Val Asn Tyr Gln Phe Thr
            420                 425                 430

Gln Ile Val Val Asp Arg Val Asp Ala Glu Asp Gly Gln Tyr Asp Val
        435                 440                 445

Met Phe Ile Gly Thr Asp Val Gly Thr Val Leu Lys Val Val Ser Ile
    450                 455                 460

Pro Lys Glu Thr Trp Tyr Asp Leu Glu Glu Val Leu Leu Glu Glu Met
465                 470                 475                 480

Thr Val Phe Arg Glu Pro Thr Ala Ile Ser Ala Met Glu Leu Ser Thr
                485                 490                 495

Lys Gln Gln Gln Leu Tyr Ile Gly Ser Thr Ala Gly Val Ala Gln Leu
            500                 505                 510
```

```
Pro Leu His Arg Cys Asp Ile Tyr Gly Lys Ala Cys Ala Glu Cys Cys
        515                 520                 525

Leu Ala Arg Asp Pro Tyr Cys Ala Trp Asp Gly Ser Ala Cys Ser Arg
    530                 535                 540

Tyr Phe Pro Thr Ala Lys Arg Arg Thr Arg Arg Gln Asp Ile Arg Asn
545                 550                 555                 560

Gly Asp Pro Leu Thr His Cys Ser Asp Leu His His Asp Asn His His
                565                 570                 575

Gly His Ser Pro Glu Glu Arg Ile Ile Tyr Gly Val Glu Asn Ser Ser
            580                 585                 590

Thr Phe Leu Glu Cys Ser Pro Lys Ser Gln Arg Ala Leu Val Tyr Trp
        595                 600                 605

Gln Phe Gln Arg Arg Asn Glu Glu Arg Lys Glu Glu Ile Arg Val Asp
    610                 615                 620

Asp His Ile Ile Arg Thr Asp Gln Gly Leu Leu Leu Arg Ser Leu Gln
625                 630                 635                 640

Gln Lys Asp Ser Gly Asn Tyr Leu Cys His Ala Val Glu His Gly Phe
                645                 650                 655

Ile Gln Thr Leu Leu Lys Val Thr Leu Glu Val Ile Asp Thr Glu His
            660                 665                 670

Leu Glu Glu Leu Leu His Lys Asp Asp Asp Gly Asp Gly Ser Lys Thr
        675                 680                 685

Lys Glu Met Ser Asn Ser Met Thr Pro Ser Gln Lys Val Trp Tyr Arg
    690                 695                 700

Asp Phe Met Gln Leu Ile Asn His Pro Asn Leu Asn Thr Met Asp Glu
705                 710                 715                 720

Phe Cys Glu Gln Val Trp Lys Arg Asp Arg Lys Gln Arg Arg Gln Arg
                725                 730                 735

Pro Gly His Thr Pro Gly Asn Ser Asn Lys Trp Lys His Leu Gln Glu
            740                 745                 750

Asn Lys Lys Gly Arg Asn Arg Arg Thr His Glu Phe Glu Arg Ala Pro
                755                 760                 765

        Arg Ser Val
            770
```

<210> 65
<211> 609
<212> PRT
<213> humana

<400> 65

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
```

```
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445
```

```
Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Gly Gly Thr Thr Val Leu
            580                 585                 590

Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Gly Ile
        595                 600                 605

Lys
```

<210> 66
<211> 923
<212> PRT
<213> humana

<400> 66

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45
```

```
His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300
```

```
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560
```

```
Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
                645                 650                 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
            660                 665                 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705                 710                 715                 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
```

805 810 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
820 825 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
835 840 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile Thr Ile Ile Ala Met
850 855 860

Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys Gly Val Val Leu Tyr
865 870 875 880

Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu
885 890 895

Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp
900 905 910

Lys Leu Asn Thr Gln Ser Thr Tyr Ser Glu Ala
915 920

<210> 67
<211> 923
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 67

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Thr Leu Ala Leu Ala Leu
1 5 10 15

Ala Leu Ala Gly Ala Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Asn Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr
50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly
85 90 95

Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val

```
                100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Lys Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350
```

```
Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Ser Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ala Ser Asn Gln Ala Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Thr Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr
465                 470                 475                 480

Thr Asn Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Val Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Pro Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605
```

```
Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys Gly Val Val Leu Tyr
865                 870                 875                 880

Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu
                    885                 890                 895

Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp
            900                 905                 910

Lys Leu Asn Pro Gln Ser Asn Tyr Ser Glu Ala
        915                 920
```

<210> 68
<211> 923
<212> PRT
<213> ratus norvegicus

<400> 68

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Thr Leu Ala Leu Ala Leu
1               5                   10                  15

Ala Leu Ala Gly Ala Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Asn Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly
                85                  90                  95

Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160
```

```
Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Val Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Phe Gly Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser
```

405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
420 425 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
435 440 445

Ala Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Thr Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr
465 470 475 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Val Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Ala Phe Thr Pro Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Val Pro Thr Ala Gly Pro
580 585 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Pro Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
595 600 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
610 615 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Ile Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625 630 635 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
645 650 655

```
His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Ser His Ala Gln Leu Arg
            660                 665                 670

Trp Arg Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Ser Ser Ala His
705                 710                 715                 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735

Arg Val Lys Leu His Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750

Trp Met Val Val Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Pro Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Thr Asp Leu Asp
                805                 810                 815

Lys Lys Asn Thr Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
            820                 825                 830

Tyr Glu Glu Glu Gly Lys Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
        835                 840                 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile Thr Ile Ile Ala Met
    850                 855                 860

Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys Gly Val Val Leu Tyr
865                 870                 875                 880

Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu
                885                 890                 895

Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp
            900                 905                 910

        Lys Leu Asn Pro Gln Ser Asn Tyr Ser Glu Ala
915                 920
```

<210> 69
<211> 923
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (11)..(11)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (15)..(15)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (18)..(18)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (24)..(24)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (29)..(29)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (35)..(35)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (62)..(62)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (90)..(90)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> misc_característica
<222> (96)..(96)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (98)..(100)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (110)..(110)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (140)..(140)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (153)..(153)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (155)..(155)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (177)..(177)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (196)..(196)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (204)..(204)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (219)..(219)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (242)..(242)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (269)..(269)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (298)..(298)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (303)..(303)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (323)..(323)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (359)..(360)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (362)..(362)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> misc_característica
<222> (371)..(372)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (378)..(380)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (392)..(393)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (396)..(396)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (409)..(410)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (449)..(449)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (453)..(453)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (469)..(469)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (476)..(476)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (479)..(479)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (481)..(481)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (487)..(487)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (491)..(491)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (498)..(498)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (518)..(518)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (528)..(528)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (553)..(553)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (555)..(556)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (572)..(572)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (587)..(587)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (599)..(599)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (634)..(634)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (667)..(667)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (669)..(669)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (672)..(672)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (674)..(674)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (717)..(717)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (741)..(741)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (755)..(756)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (805)..(805)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (812)..(812)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (819)..(820)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (835)..(835)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (838)..(838)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (916).. (916)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> misc_característica
<222> (919)..(919)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 69

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Xaa Leu Ala Leu Xaa Leu
1               5                  10                  15

Ala Xaa Ala Gly Ala Phe Arg Xaa Asp Lys Cys Gly Xaa Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Xaa Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Xaa Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Xaa Asp Gly Glu Asn Glu Xaa
                85                  90                  95

Gly Xaa Xaa Xaa Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Xaa Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Xaa Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Xaa Pro Xaa Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Xaa Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Xaa Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Xaa Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Xaa Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
```

```
225                 230                 235                 240

Gly Xaa Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Xaa Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Xaa Thr Asn Trp Ser Xaa Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Xaa Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Xaa Xaa Asp Xaa Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Xaa Xaa Lys Glu Gly Asn Lys Xaa Xaa Xaa Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Xaa Xaa Val Phe Xaa Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Xaa Xaa Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Xaa Ser Asn Gln Xaa Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Xaa Gly Trp Ala Leu Pro Pro Xaa Pro His Xaa Tyr
465                 470                 475                 480
```

```
Xaa Asn Glu Trp Leu Gln Xaa Asp Leu Gly Xaa Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Xaa Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Xaa Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Xaa
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Xaa Phe Xaa Xaa Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Xaa Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Xaa Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Xaa Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Xaa Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
                645                 650                 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Xaa His Xaa Gln Leu Xaa
            660                 665                 670

Trp Xaa Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Xaa Ser Ala His
705                 710                 715                 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735
```

```
Arg Val Lys Leu Xaa Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750

Trp Met Xaa Xaa Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Xaa Gln Glu Asp Cys Ala Lys Xaa Asp Leu Asp Lys
                805                 810                 815

Lys Asn Xaa Xaa Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
            820                 825                 830

Tyr Glu Xaa Glu Gly Xaa Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
        835                 840                 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile Thr Ile Ile Ala Met
    850                 855                 860

Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys Gly Val Val Leu Tyr
865                 870                 875                 880

Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu
                885                 890                 895

Glu Asn Tyr Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp
            900                 905                 910

Lys Leu Asn Xaa Gln Ser Xaa Tyr Ser Glu Ala
        915                 920
```

<210> 70
<211> 21
<212> PRT
<213> humana

<400> 70

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala
            20
```

<210> 71
<211> 115
<212> PRT
<213> humana

<400> 71

```
Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro
1               5                  10                  15

Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile
            20                  25                  30

Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His
        35                  40                  45

Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe
    50                  55                  60

Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys
65                  70                  75                  80

Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys
                85                  90                  95

Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr
            100                 105                 110

Glu Leu Phe
        115
```

<210> 72
<211> 119
<212> PRT
<213> humana

<400> 72

```
Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gl
1               5                  10                  15

Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Ph
            20                  25                  30

Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Le
        35                  40                  45

Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Ar
    50                  55                  60

Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg
65                  70                  75                  80

Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile
                85                  90                  95

Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe
            100                 105                 110

Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu
        115
```

<210> 73
<211> 150
<212> PRT
<213> humana

<400> 73

```
Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gl
1               5                  10                  15

Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Se
            20                  25                  30

Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Ty
        35                  40                  45

Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Al
    50                  55                  60

Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Ty
65                  70                  75                  80

Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Il
                85                  90                  95

Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr As
            100                 105                 110

Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Ar
        115                 120                 125

Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Ar
    130                 135                 140

Phe Glu Val Tyr Gly Cys
145                 150
```

<210> 74
<211> 153
<212> PRT
<213> humana

<400> 74

```
Cys Ser Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln
1               5                   10                  15

Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile
            20                  25                  30

Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His
        35                  40                  45

Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile
    50                  55                  60

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

Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp
                85                  90                  95

Lys Met Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly
            100                 105                 110

Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser
        115                 120                 125

Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu
    130                 135                 140

Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys
145                 150
```

<210> 75
<211> 167
<212> PRT
<213> humana

<400> 75

```
Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe
1               5                   10                  15

Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu
            20                  25                  30

Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe
```

```
                35                  40                  45

Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu
    50                  55                  60

Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe
65                  70                  75                  80

Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu
                85                  90                  95

Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile
            100                 105                 110

Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys
        115                 120                 125

Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly
    130                 135                 140

Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile
145                 150                 155                 160

Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys
                165
```

<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 76

```
Gly Ser Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
1               5                   10
```

<210> 77
<211> 40
<212> PRT
<213> humana

<400> 77

```
Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu Glu Asn Tyr
1               5                   10                  15

Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp Lys Leu Asn
            20                  25                  30

Thr Gln Ser Thr Tyr Ser Glu Ala
        35                  40
```

<210> 78
<211> 127
<212> PRT
<213> humana

<400> 78

```
Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys
            20                  25                  30

Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile
        35                  40                  45

Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp
    50                  55                  60

Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn Gly His Phe Arg Gly
65                  70                  75                  80

Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro
                85                  90                  95

Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly
            100                 105                 110

Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser
        115                 120                 125
```

<210> 79
<211> 127
<212> PRT
<213> humana

<400> 79

```
  Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro
  1               5                  10                  15

  Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile Val Phe Ala Pro
              20                  25                  30

  Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro
          35                  40                  45

Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu
    50                  55                  60

Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys
65                  70                  75                  80

Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser
                85                  90                  95

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

Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys
        115                 120                 125
```

<210> 80
<211> 153
<212> PRT
<213> humana

<400> 80

```
Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Il
1               5                  10                  15

Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Ar
            20                  25                  30

Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Ar
        35                  40                  45

Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Va
    50                  55                  60

Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Va
65                  70                  75                  80

Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Th
                85                  90                  95

Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pr
            100                 105                 110

Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Ph
        115                 120                 125

Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Ph
    130                 135                 140

Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp
145                 150
```

<210> 81
<211> 161
<212> PRT
<213> humana

<400> 81

```
Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp
1               5                  10                  15

Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu
            20                  25                  30

Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala
        35                  40                  45

Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu
    50                  55                  60

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

Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser
                85                  90                  95

Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe
            100                 105                 110

Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly
    130                 135                 140

Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro
145                 150                 155                 160

Thr
```

<210> 82
<211> 270
<212> PRT
<213> humana

<400> 82

```
Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp
```

```
1               5                   10                  15

Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr
            20                  25                  30

Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser
        35                  40                  45

Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly
    50                  55                  60

Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val
65                  70                  75                  80

Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp
                85                  90                  95

His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln
            100                 105                 110

Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn
        115                 120                 125

Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val
    130                 135                 140

Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp
145                 150                 155                 160

Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu
                165                 170                 175

Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe
            180                 185                 190

Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp
        195                 200                 205

Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala
    210                 215                 220

Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser
225                 230                 235                 240

Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg
                245                 250                 255

     Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Ile Leu Ile
                260                 265                 270
```

<210> 83
<211> 834
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 83

```
Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys Ile Glu Ser Pro Gly Tyr
1               5                  10                  15

Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr His Pro Ser Glu Lys Cys
            20                  25                  30

Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr Gln Arg Ile Met Ile Asn
        35                  40                  45

Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr
    50                  55                  60

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

Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val Val Ser Ser Gly Pro Phe
                85                  90                  95

Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu Thr His Gly Ala Gly Phe
            100                 105                 110

Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly Pro Glu Cys Ser Gln Asn
        115                 120                 125

Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser Pro Gly Phe Pro Glu Lys
    130                 135                 140

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

Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe Asp Leu Glu Pro Asp Ser
                165                 170                 175

Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr Asp Arg Leu Glu Ile Trp
            180                 185                 190

Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile Gly Arg Tyr Cys Gly Gln
```

```
        195                 200                 205

Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser Gly Ile Leu Ser Met Val
    210                 215                 220

Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu Gly Phe Ser Ala Asn Tyr
225                 230                 235                 240

Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp Phe Lys Cys Met Glu Ala
                245                 250                 255

Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser Asp Gln Ile Thr Ala Ser
            260                 265                 270

Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu Arg Ser Arg Leu Asn Tyr
        275                 280                 285

Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp Ser Tyr Arg Glu Trp Ile
    290                 295                 300

Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val Thr Ala Val Gly Thr Gln
305                 310                 315                 320

Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr
                325                 330                 335

Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp Trp Ile Thr Ile Lys Glu
            340                 345                 350

Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn Thr Asn Pro Thr Asp Val
        355                 360                 365

Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile Thr Arg Phe Val Arg Ile
    370                 375                 380

Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser Met Arg Phe Glu Val Tyr
385                 390                 395                 400

Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser Gly Met Leu Gly Met Val
                405                 410                 415

Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr Ser Ser Asn Gln Gly Asp
            420                 425                 430

Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu Val Thr Ser Arg Ser Gly
        435                 440                 445
```

```
Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr Ile Asn Glu Trp Leu Gln
    450                 455                 460

Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg Gly Ile Ile Ile Gln Gly
465                 470                 475                 480

Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met Arg Lys Phe Lys Ile Gly
                485                 490                 495

Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met Ile Met Asp Asp Ser Lys
            500                 505                 510

Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn Asn Tyr Asp Thr Pro Glu
        515                 520                 525

Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg Phe Ile Arg Ile Tyr Pro
    530                 535                 540

Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu Arg Met Glu Leu Leu Gly
545                 550                 555                 560

Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn
                565                 570                 575

Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr
            580                 585                 590

Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu
        595                 600                 605

Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr
    610                 615                 620

Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His
625                 630                 635                 640

Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser
                645                 650                 655

Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr
            660                 665                 670

Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser
        675                 680                 685

Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr
    690                 695                 700
```

```
His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr
705                 710                 715                 720

Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His
                725                 730                 735

Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu
            740                 745                 750

Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu
        755                 760                 765

Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln
    770                 775                 780

Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile
785                 790                 795                 800

Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu
                805                 810                 815

Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu
            820                 825                 830

Asp Pro
```

<210> 84
<211> 2571
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 84

```
atggagaggg ggctgccgct cctctgcgcc gtgctcgccc tcgtcctcgc cccggccggc        60

gcttttcgca acgataaatg tggcgatact ataaaaattg aaagccccgg gtaccttaca       120

tctcctggtt atcctcattc ttatcaccca agtgaaaaat gcgaatggct gattcaggct       180

ccggacccat accagagaat tatgatcaac ttcaaccctc acttcgattt ggaggacaga       240

gactgcaagt atgactacgt ggaagtcttc gatggagaaa atgaaaatgg acattttagg       300

ggaaagttct gtggaaagat agcccctcct cctgttgtgt cttcagggcc atttcttttt       360

atcaaatttg tctctgacta cgaaacacat ggtgcaggat tttccatacg ttatgaactt       420

ttcaagagag gtcctgaatg ttcccagaac tacacaacac ctagtggagt gataaagtcc       480

cccggattcc ctgaaaaata tcccaacagc cttgaatgca cttatattgt ctttgcgcca       540
```

aagatgtcag agattatcct ggaatttgaa agctttgacc tggagcctga ctcaaatcct 600

ccaggggga tgttctgtcg ctacgaccgg ctagaaatct gggatggatt ccctgatgtt 660

ggccctcaca ttgggcgtta ctgtggacag aaaacaccag gtcgaatccg atcctcatcg 720

ggcattctct ccatggtttt ttacaccgac agcgcgatag caaaagaagg tttctcagca 780

aactacagtg tcttgcagag cagtgtctca gaagatttca aatgtatgga agctctgggc 840

atggaatcag gagaaattca ttctgaccag atcacagctt cttcccagta tagcaccaac 900

tggtctgcag agcgctcccg cctgaactac cctgagaatg ggtggactcc cggagaggat 960

tcctaccgag agtggataca ggtagacttg ggccttctgc gctttgtcac ggctgtcggg 1020

acacagggcg ccatttcaaa agaaaccaag aagaaatatt atgtcaagac ttacaagatc 1080

gacgttagct ccaacgggga agactggatc accataaaag aaggaaacaa acctgttctc 1140

tttcagggaa acaccaaccc tacagatgtt gtggttgcag tattccccaa accactgata 1200

actcgatttg tccgaatcaa gcctgcaact tgggaaactg gcatatctat gagatttgaa 1260

gtatatggtt gcaagataac agattatcct tgctctggaa tgttgggtat ggtgtctgga 1320

cttatttctg actcccagat cacatcatcc aaccaagggg acagaaactg gatgcctgaa 1380

aacatccgcc tggtaaccag tcgctctggc tgggcacttc cacccgcacc tcattcctac 1440

atcaatgagt ggctccaaat agacctgggg gaggagaaga tcgtgagggg catcatcatt 1500

cagggtggga agcaccgaga gaacaaggtg ttcatgagga agttcaagat cgggtacagc 1560

aacaacggct cggactggaa gatgatcatg gatgacagca aacgcaaggc gaagtctttt 1620

gagggcaaca acaactatga tacacctgag ctgcggactt ttccagctct ctccacgcga 1680

ttcatcagga tctaccccga gagagccact catggcggac tggggctcag aatggagctg 1740

ctgggctgtg aagtggaagc ccctacagct ggaccgacca ctcccaacgg gaacttggtg 1800

gatgaatgtg atgacgacca ggccaactgc cacagtggaa caggtgatga cttccagctc 1860

acaggtggca ccactgtgct ggccacagaa aagcccacgg tcatagacag caccatacaa 1920

tcagagtttc caacatatgg ttttaactgt gaatttggct ggggctctca caagaccttc 1980

tgccactggg aacatgacaa tcacgtgcag ctcaagtgga gtgtgttgac cagcaagacg 2040

ggacccattc aggatcacac aggagatggc aacttcatct attcccaagc tgacgaaaat 2100

cagaagggca aagtggctcg cctggtgagc cctgtggttt attcccagaa ctctgcccac 2160

tgcatgacct tctggtatca catgtctggg tcccacgtcg gcacactcag ggtcaaactg 2220

cgctaccaga agccagagga gtacgatcag ctggtctgga tggccattgg acaccaaggt 2280

gaccactgga aggaagggcg tgtcttgctc cacaagtctc tgaaacttta tcaggtgatt 2340

ttcgagggcg aaatcggaaa aggaaacctt ggtgggattg ctgtggatga cattagtatt 2400

aataaccaca tttcacaaga agattgtgca aaaccagcag acctggataa aaagaaccca 2460

gaaattaaaa ttgatgaaac agggagcacg ccaggatacg aaggtgaagg agaaggtgac 2520

aagaacatct ccaggaagcc aggcaatgtg ttgaagacct tagacccctg a 2571

<210> 85
<211> 22
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 85
gacggccagg tcatcactat tg 22

<210> 86
<211> 22
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 86
ccacaggatt ccatacccaa ga 22

<210> 87
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 87
gctcctgctc cgtagcctgc 20

<210> 88
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 88
tcggcgttgc tttcggtccc 20

<210> 89
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 89
gccctgagtc aagaggacag 20

<210> 90
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 90
ctcctaggcc cctcagaagt 20

<210> 91
<211> 23
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 91
ccctcacact cagatcatct tct 23

<210> 92
<211> 19
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 92
gctacgacgt gggctacag 19

<210> 93
<211> 21
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 93
ctggtacatc aggacctcac a 21

<210> 94
<211> 20
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 94
gagctcctta acatgccctg 20

<210> 95
<211> 25
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 95
agacaaagcc agagtccttc agaga 25

<210> 96
<211> 23
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Oligonucleótido sintético

<400> 96
gccactcctt ctgtgactcg agc 23

<210> 97
<211> 40
<212> PRT
<213> humana

<400> 97

```
Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg Asn Leu Ser Ala Leu Glu Asn Tyr
1               5                   10                  15

Asn Phe Glu Leu Val Asp Gly Val Lys Leu Lys Lys Asp Lys Leu Asn
            20                  25                  30

Thr Gln Ser Thr Tyr Ser Glu Ala
        35                  40
```

<210> 98
<211> 64
<212> PRT
<213> humana

<400> 98

```
Thr Ile Ile Ala Met Ser Ala Leu Gly Val Leu Leu Gly Ala Val Cys
1               5                   10                  15

Gly Val Val Leu Tyr Cys Ala Cys Trp His Asn Gly Met Ser Glu Arg
            20                  25                  30

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

  Lys Leu Lys Lys Asp Lys Leu Asn Thr Gln Ser Thr Tyr Ser Glu Ala
      50                  55                  60
```

<210> 99
<211> 19
<212> PRT
<213> humana

<400> 99

```
Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser
1               5                   10                  15

Gly Ile Lys
```

<210> 100
<211> 856
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 100

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Le
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Ly
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Ty
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Ty
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Ar
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu As
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Va
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Gl
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gl
    130                 135                 140
```

```
Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
```

```
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640
```

```
Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
                645                 650                 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
            660                 665                 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705                 710                 715                 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
                805                 810                 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
            820                 825                 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
        835                 840                 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
    850                 855
```

<210> 101
<211> 856
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 101

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495
```

```
Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
                645                 650                 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
            660                 665                 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705                 710                 715                 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750
```

```
Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
                805                 810                 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
            820                 825                 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
        835                 840                 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
    850                 855
```

<210> 102
<211> 856
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 102

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95
```

```
Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Lys Lys
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350
```

```
Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
```

595 600 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
610 615 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625 630 635 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
645 650 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
660 665 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
675 680 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
690 695 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705 710 715 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
725 730 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
740 745 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
755 760 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
770 775 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785 790 795 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
805 810 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
820 825 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
835 840 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
850 855

<210> 103
<211> 856
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 103

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
```

```
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ala Lys Lys Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445
```

```
Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
                645                 650                 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
            660                 665                 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700
```

```
Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705                 710                 715                 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
                805                 810                 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
            820                 825                 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
        835                 840                 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
    850                 855
```

<210> 104
<211> 856
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 104

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45
```

```
His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300
```

```
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Lys
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560
```

```
Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
                645                 650                 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
            660                 665                 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705                 710                 715                 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
```

805 810 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
820 825 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
835 840 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
850 855

<210> 105
<211> 583
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 105

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
50 55 60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65 70 75 80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
85 90 95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
100 105 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
115 120 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
130 135 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145 150 155 160

```
Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
```

405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
420 425 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
435 440 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
450 455 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465 470 475 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
485 490 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys
580

<210> 106
<211> 583
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 106

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

```
Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
```

```
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525
```

```
Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys
            580
```

<210> 107
<211> 424
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 107

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
```

```
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

 Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

 Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys
            420
```

<210> 108
<211> 424
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 108

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
```

```
                  180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys
            420
```

<210> 109
<211> 265
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 109

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu
            260                 265
```

<210> 110
<211> 642
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 110

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160
```

```
Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
```

405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val
420 425 430

Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp
435 440 445

Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp
450 455 460

Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr
465 470 475 480

Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn
485 490 495

Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His
500 505 510

Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly
515 520 525

Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala
530 535 540

Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val
545 550 555 560

Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser
565 570 575

Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro
580 585 590

Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp
595 600 605

His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr
610 615 620

Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile
625 630 635 640

Ala Val

<210> 111
<211> 703
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 111

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
```

```
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val
            420                 425                 430

Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp
        435                 440                 445

Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp
    450                 455                 460
```

```
Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr
465                 470                 475                 480

Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn
                485                 490                 495

Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His
            500                 505                 510

Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly
        515                 520                 525

Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala
    530                 535                 540

Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val
545                 550                 555                 560

Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser
                565                 570                 575

Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro
            580                 585                 590

Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp
        595                 600                 605

His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr
    610                 615                 620

Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile
625                 630                 635                 640

Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys
                645                 650                 655

Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp
            660                 665                 670

Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys
        675                 680                 685

Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
    690                 695                 700
```

<210> 112
<211> 547
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 112

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220
```

```
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly
        275                 280                 285

Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly
    290                 295                 300

Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr
305                 310                 315                 320

Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr
                325                 330                 335

Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys
            340                 345                 350

His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr
        355                 360                 365

Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile
    370                 375                 380

Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val
385                 390                 395                 400

Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp
                405                 410                 415

Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg
            420                 425                 430

Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly
        435                 440                 445

His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser
    450                 455                 460

Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn
465                 470                 475                 480
```

```
Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser
                485                 490                 495

Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu
            500                 505                 510

Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly
        515                 520                 525

Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr
    530                 535                 540

Leu Asp Pro
545
```

<210> 113
<211> 703
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 113

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125
```

```
Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380
```

```
Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Glu Val
            420                 425                 430

Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp
        435                 440                 445

Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp
    450                 455                 460

Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr
465                 470                 475                 480

Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn
                485                 490                 495

Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His
            500                 505                 510

Asp Asn His Val Gln Leu Lys Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly
        515                 520                 525

Pro Ile Gln Asp His Thr Gly Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala
    530                 535                 540

Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val
545                 550                 555                 560

Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser
                565                 570                 575

Gly Ser His Val Gly Thr Leu Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro
            580                 585                 590

Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp
        595                 600                 605

His Trp Lys Glu Gly Arg Val Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr
    610                 615                 620

Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile
625                 630                 635                 640
```

```
Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys
                645                 650                 655

Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp
            660                 665                 670

Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys
        675                 680                 685

Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro
    690                 695                 700
```

<210> 114
<211> 1085
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 114

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140
```

```
Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400
```

```
Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
```

645 650 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
660 665 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
675 680 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
690 695 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705 710 715 720

Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
725 730 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
740 745 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
755 760 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
770 775 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785 790 795 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
805 810 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
820 825 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
835 840 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
850 855 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865 870 875 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
885 890 895

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            900                 905                 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        915                 920                 925

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    930                 935                 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
945                 950                 955                 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                965                 970                 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            980                 985                 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  Val Ser Leu Thr Cys  Leu Val Lys
        995                 1000                1005

Gly Phe  Tyr Pro Ser Asp Ile  Ala Val Glu Trp Glu  Ser Asn Gly
    1010                1015                1020

Gln Pro  Glu Asn Asn Tyr Lys  Thr Thr Pro Pro Val  Leu Asp Ser
    1025                1030                1035

Asp Gly  Ser Phe Phe Leu Tyr  Ser Lys Leu Thr Val  Asp Lys Ser
    1040                1045                1050

Arg Trp  Gln Gln Gly Asn Val  Phe Ser Cys Ser Val  Met His Glu
    1055                1060                1065

Ala Leu  His Asn His Tyr Thr  Gln Lys Ser Leu Ser  Leu Ser Pro
    1070                1075                1080

Gly Lys
    1085
```

<210> 115
<211> 1085
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (584)..(858)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 115

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
               245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
               405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
```

485 490 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
500 505 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
515 520 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
530 535 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545 550 555 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
835 840 845

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys
850 855 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865 870 875 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
885 890 895

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
900 905 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
915 920 925

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
930 935 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
945 950 955 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
965 970 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
980 985 990

```
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  Val Ser Leu Thr Cys  Leu Val Lys
        995                 1000                1005

Gly Phe  Tyr Pro Ser Asp Ile  Ala Val Glu Trp Glu  Ser Asn Gly
    1010                1015                1020

Gln Pro  Glu Asn Asn Tyr Lys  Thr Thr Pro Pro Val  Leu Asp Ser
    1025                1030                1035

Asp Gly  Ser Phe Phe Leu Tyr  Ser Lys Leu Thr Val  Asp Lys Ser
    1040                1045                1050

Arg Trp  Gln Gln Gly Asn Val  Phe Ser Cys Ser Val  Met His Glu
    1055                1060                1065

Ala Leu  His Asn His Tyr Thr  Gln Lys Ser Leu Ser  Leu Ser Pro
    1070                1075                1080

Gly Lys
    1085
```

<210> 116
<211> 1085
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (425)..(858)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 116

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80
```

```
Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
```

325 330 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
340 345 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
355 360 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
370 375 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385 390 395 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
435 440 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
450 455 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465 470 475 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
485 490 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        835                 840                 845

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys
    850                 855                 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865                 870                 875                 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                885                 890                 895

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            900                 905                 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        915                 920                 925

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    930                 935                 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
945                 950                 955                 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                965                 970                 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            980                 985                 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  Val Ser Leu Thr Cys  Leu Val Lys
        995                 1000                1005

Gly Phe  Tyr Pro Ser Asp Ile  Ala Val Glu Trp Glu  Ser Asn Gly
    1010                1015                1020

Gln Pro  Glu Asn Asn Tyr Lys  Thr Thr Pro Pro Val  Leu Asp Ser
    1025                1030                1035

Asp Gly  Ser Phe Phe Leu Tyr  Ser Lys Leu Thr Val  Asp Lys Ser
    1040                1045                1050

Arg Trp  Gln Gln Gly Asn Val  Phe Ser Cys Ser Val  Met His Glu
    1055                1060                1065

Ala Leu  His Asn His Tyr Thr  Gln Lys Ser Leu Ser  Leu Ser Pro
    1070                1075                1080

                                    Gly Lys
                                        1085
```

<210> 117
<211> 1085
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (266)..(858)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 117

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
```

165 170 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
180 185 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
195 200 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
210 215 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225 230 235 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
245 250 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
260 265 270

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
275 280 285

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
290 295 300

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
305 310 315 320

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
325 330 335

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
340 345 350

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
355 360 365

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
370 375 380

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
385 390 395 400

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
405 410 415

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
435 440 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
450 455 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465 470 475 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
485 490 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
835 840 845

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys
850 855 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865 870 875 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
885 890 895

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
900 905 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
915 920 925

```
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    930                 935                 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
945                 950                 955                 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                965                 970                 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            980                 985                 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  Val Ser Leu Thr Cys  Leu Val Lys
        995                 1000                1005

Gly Phe  Tyr Pro Ser Asp Ile  Ala Val Glu Trp Glu  Ser Asn Gly
    1010                1015                1020

Gln Pro  Glu Asn Asn Tyr Lys  Thr Thr Pro Pro Val  Leu Asp Ser
    1025                1030                1035

Asp Gly  Ser Phe Phe Leu Tyr  Ser Lys Leu Thr Val  Asp Lys Ser
    1040                1045                1050

Arg Trp  Gln Gln Gly Asn Val  Phe Ser Cys Ser Val  Met His Glu
    1055                1060                1065

Ala Leu  His Asn His Tyr Thr  Gln Lys Ser Leu Ser  Leu Ser Pro
    1070                1075                1080

Gly Lys
    1085
```

<210> 118
<211> 812
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 118

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30
```

```
Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285
```

```
Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
```

```
     530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            580                 585                 590

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        595                 600                 605

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    610                 615                 620

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
625                 630                 635                 640

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                645                 650                 655

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            660                 665                 670

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        675                 680                 685

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    690                 695                 700

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
705                 710                 715                 720

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                725                 730                 735

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            740                 745                 750

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        755                 760                 765

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    770                 775                 780

  Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
  785                 790                 795                 800

  Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                805                 810
```

<210> 119
<211> 653
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 119

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
```

```
                180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
            420                 425                 430
```

```
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
        435                 440                 445

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
    450                 455                 460

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
465                 470                 475                 480

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                485                 490                 495

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
            500                 505                 510

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
        515                 520                 525

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
    530                 535                 540

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
545                 550                 555                 560

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
                565                 570                 575

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
            580                 585                 590

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
        595                 600                 605

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
    610                 615                 620

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
625                 630                 635                 640

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                645                 650
```

<210> 120
<211> 494
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 120

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Arg Ser Asp Lys Thr His Thr
            260                 265                 270

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
        275                 280                 285

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
    290                 295                 300

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
305                 310                 315                 320

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
                325                 330                 335

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
            340                 345                 350

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
        355                 360                 365

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
    370                 375                 380

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
385                 390                 395                 400

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
                405                 410                 415

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
            420                 425                 430

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
        435                 440                 445

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
465                 470                 475                 480

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                485                 490
```

<210> 121
<211> 1085
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 121

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205
```

```
Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460
```

```
Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Leu Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Val Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
                645                 650                 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Asn His Val Gln Leu Lys
            660                 665                 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Asn Ser Ala His
705                 710                 715                 720
```

```
Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750

Trp Met Ala Ile Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Ala Asp Leu Asp
                805                 810                 815

Lys Lys Asn Pro Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
            820                 825                 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
        835                 840                 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
    850                 855                 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865                 870                 875                 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                885                 890                 895

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            900                 905                 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        915                 920                 925

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    930                 935                 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
945                 950                 955                 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
```

965 970 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
980 985 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
995 1000 1005

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
1010 1015 1020

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
1025 1030 1035

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
1040 1045 1050

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
1055 1060 1065

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
1070 1075 1080

Gly Lys
1085

<210> 122
<211> 1085
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (584)..(858)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 122

Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1 5 10 15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
20 25 30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
35 40 45

```
His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300
```

```
Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560
```

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
565 570 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
835 840 845

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys
850 855 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865 870 875 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
885 890 895

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
900 905 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
915 920 925

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
930 935 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
945 950 955 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
965 970 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
980 985 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
995 1000 1005

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
1010 1015 1020

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
1025 1030 1035

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
1040 1045 1050

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
1055 1060 1065

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
1070 1075 1080

Gly Lys
1085

<210> 123
<211> 1085
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_característica
<222> (425)..(858)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 123

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140
```

```
Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400
```

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
405 410 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
420 425 430

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
435 440 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
450 455 460

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
465 470 475 480

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
485 490 495

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
500 505 510

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
515 520 525

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
530 535 540

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
545 550 555 560

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
565 570 575

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
580 585 590

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
595 600 605

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
610 615 620

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
625 630 635 640

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

645 650 655

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
660 665 670

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
675 680 685

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
690 695 700

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
705 710 715 720

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
725 730 735

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
740 745 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
755 760 765

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
770 775 780

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
785 790 795 800

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
805 810 815

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
820 825 830

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
835 840 845

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Lys Thr His Thr Cys
850 855 860

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
865 870 875 880

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
885 890 895

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            900                 905                 910

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        915                 920                 925

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    930                 935                 940

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
945                 950                 955                 960

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                965                 970                 975

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            980                 985                 990

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  Val Ser Leu Thr Cys  Leu Val Lys
        995                 1000                1005

Gly Phe  Tyr Pro Ser Asp Ile  Ala Val Glu Trp Glu  Ser Asn Gly
    1010                1015                1020

Gln Pro  Glu Asn Asn Tyr Lys  Thr Thr Pro Pro Val  Leu Asp Ser
    1025                1030                1035

Asp Gly  Ser Phe Phe Leu Tyr  Ser Lys Leu Thr Val  Asp Lys Ser
    1040                1045                1050

Arg Trp  Gln Gln Gly Asn Val  Phe Ser Cys Ser Val  Met His Glu
    1055                1060                1065

Ala Leu  His Asn His Tyr Thr  Gln Lys Ser Leu Ser  Leu Ser Pro
    1070                1075                1080

Gly Lys
    1085
```

<210> 124
<211> 812
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 124

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
```

```
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255
```

```
Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ser Ser Asn Gln Gly Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Ser Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ala Pro His Ser Tyr
465                 470                 475                 480

Ile Asn Glu Trp Leu Gln Ile Asp Leu Gly Glu Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Ile Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510
```

```
Arg Lys Phe Lys Ile Gly Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Met
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Pro Ala Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Gly Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
            580                 585                 590

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
        595                 600                 605

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
    610                 615                 620

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
625                 630                 635                 640

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
                645                 650                 655

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
            660                 665                 670

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
        675                 680                 685

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
    690                 695                 700

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
705                 710                 715                 720

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
                725                 730                 735

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
            740                 745                 750

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
        755                 760                 765

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
    770                 775                 780

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
785                 790                 795                 800

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                805                 810
```

<210> 125
<211> 653
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 125

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Asn Asp Lys Cys Gly Asp Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Ser Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Asp Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Phe Asp Gly Glu Asn Glu Asn
                85                  90                  95

Gly His Phe Arg Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Pro Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Leu Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Thr Pro Ser Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160
```

```
Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Val Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Pro Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Asp Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Ile Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Val Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Ala Ser Thr Asn Trp Ser Ala Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Arg Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Lys Ile Asp Val Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Thr Ile Lys Glu Gly Asn Lys Pro Val Leu Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Val Ala Val Phe Pro Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Ala Thr Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415
```

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Arg Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
420 425 430

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
435 440 445

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
450 455 460

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
465 470 475 480

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
485 490 495

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
500 505 510

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
515 520 525

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
530 535 540

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
545 550 555 560

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
565 570 575

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
580 585 590

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
595 600 605

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
610 615 620

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
625 630 635 640

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
645 650

<210> 126

<211> 1086
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 126

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Asn Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly
                85                  90                  95

Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220
```

```
Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Lys Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Ser Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ala Ser Asn Gln Ala Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Thr Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr
```

```
465                 470                 475                 480

Thr Asn Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Val Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Glu Val Glu Ala Pro Thr Ala Gly Pro
            580                 585                 590

Thr Thr Pro Asn Gly Asn Pro Val Asp Glu Cys Asp Asp Asp Gln Ala
        595                 600                 605

Asn Cys His Ser Gly Thr Gly Asp Asp Phe Gln Leu Thr Gly Gly Thr
    610                 615                 620

Thr Val Leu Ala Thr Glu Lys Pro Thr Ile Ile Asp Ser Thr Ile Gln
625                 630                 635                 640

Ser Glu Phe Pro Thr Tyr Gly Phe Asn Cys Glu Phe Gly Trp Gly Ser
                645                 650                 655

His Lys Thr Phe Cys His Trp Glu His Asp Ser His Ala Gln Leu Arg
            660                 665                 670

Trp Ser Val Leu Thr Ser Lys Thr Gly Pro Ile Gln Asp His Thr Gly
        675                 680                 685

Asp Gly Asn Phe Ile Tyr Ser Gln Ala Asp Glu Asn Gln Lys Gly Lys
    690                 695                 700

Val Ala Arg Leu Val Ser Pro Val Val Tyr Ser Gln Ser Ser Ala His
705                 710                 715                 720
```

```
Cys Met Thr Phe Trp Tyr His Met Ser Gly Ser His Val Gly Thr Leu
                725                 730                 735

Arg Val Lys Leu Arg Tyr Gln Lys Pro Glu Glu Tyr Asp Gln Leu Val
            740                 745                 750

Trp Met Val Val Gly His Gln Gly Asp His Trp Lys Glu Gly Arg Val
        755                 760                 765

Leu Leu His Lys Ser Leu Lys Leu Tyr Gln Val Ile Phe Glu Gly Glu
    770                 775                 780

Ile Gly Lys Gly Asn Leu Gly Gly Ile Ala Val Asp Asp Ile Ser Ile
785                 790                 795                 800

Asn Asn His Ile Ser Gln Glu Asp Cys Ala Lys Pro Thr Asp Leu Asp
                805                 810                 815

Lys Lys Asn Thr Glu Ile Lys Ile Asp Glu Thr Gly Ser Thr Pro Gly
            820                 825                 830

Tyr Glu Gly Glu Gly Glu Gly Asp Lys Asn Ile Ser Arg Lys Pro Gly
        835                 840                 845

Asn Val Leu Lys Thr Leu Asp Pro Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser
    850                 855                 860

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
865                 870                 875                 880

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
                885                 890                 895

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
            900                 905                 910

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
        915                 920                 925

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
    930                 935                 940

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
945                 950                 955                 960

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                965                 970                 975
```

```
Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
            980                 985                 990

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp  Lys Val Ser Leu Thr  Cys Met Ile
        995                 1000                1005

Thr Asp  Phe Phe Pro Glu Asp  Ile Thr Val Glu Trp  Gln Trp Asn
    1010                1015                1020

Gly Gln  Pro Ala Glu Asn Tyr  Lys Asn Thr Gln Pro  Ile Met Asp
    1025                1030                1035

Thr Asp  Gly Ser Tyr Phe Val  Tyr Ser Lys Leu Asn  Val Gln Lys
    1040                1045                1050

Ser Asn  Trp Glu Ala Gly Asn  Thr Phe Thr Cys Ser  Val Leu His
    1055                1060                1065

Glu Gly  Leu His Asn His His  Thr Glu Lys Ser Leu  Ser His Ser
    1070                1075                1080

Pro Gly  Lys
    1085
```

<210> 127
<211> 813
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 127

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                   10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Asn Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80
```

```
Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly
                85                  90                  95

Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240

Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Lys Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335
```

```
Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Ser Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Lys Ile Thr Asp Tyr Pro Cys Ser
            420                 425                 430

Gly Met Leu Gly Met Val Ser Gly Leu Ile Ser Asp Ser Gln Ile Thr
        435                 440                 445

Ala Ser Asn Gln Ala Asp Arg Asn Trp Met Pro Glu Asn Ile Arg Leu
    450                 455                 460

Val Thr Ser Arg Thr Gly Trp Ala Leu Pro Pro Ser Pro His Pro Tyr
465                 470                 475                 480

Thr Asn Glu Trp Leu Gln Val Asp Leu Gly Asp Glu Lys Ile Val Arg
                485                 490                 495

Gly Val Ile Ile Gln Gly Gly Lys His Arg Glu Asn Lys Val Phe Met
            500                 505                 510

Arg Lys Phe Lys Ile Ala Tyr Ser Asn Asn Gly Ser Asp Trp Lys Thr
        515                 520                 525

Ile Met Asp Asp Ser Lys Arg Lys Ala Lys Ser Phe Glu Gly Asn Asn
    530                 535                 540

Asn Tyr Asp Thr Pro Glu Leu Arg Thr Phe Ser Pro Leu Ser Thr Arg
545                 550                 555                 560

Phe Ile Arg Ile Tyr Pro Glu Arg Ala Thr His Ser Gly Leu Gly Leu
                565                 570                 575

Arg Met Glu Leu Leu Gly Cys Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser Gly
            580                 585                 590
```

```
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
        595                 600                 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
    610                 615                 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
625                 630                 635                 640

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
                645                 650                 655

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
            660                 665                 670

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
        675                 680                 685

Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
    690                 695                 700

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
705                 710                 715                 720

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
                725                 730                 735

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
            740                 745                 750

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
        755                 760                 765

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
    770                 775                 780

Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
785                 790                 795                 800

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
                805                 810
```

<210> 128
<211> 654
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Polipéptido sintético

<400> 128

```
Met Glu Arg Gly Leu Pro Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Val Leu
1               5                  10                  15

Ala Pro Ala Gly Ala Phe Arg Ser Asp Lys Cys Gly Gly Thr Ile Lys
            20                  25                  30

Ile Glu Asn Pro Gly Tyr Leu Thr Ser Pro Gly Tyr Pro His Ser Tyr
        35                  40                  45

His Pro Ser Glu Lys Cys Glu Trp Leu Ile Gln Ala Pro Glu Pro Tyr
    50                  55                  60

Gln Arg Ile Met Ile Asn Phe Asn Pro His Phe Asp Leu Glu Asp Arg
65                  70                  75                  80

Asp Cys Lys Tyr Asp Tyr Val Glu Val Ile Asp Gly Glu Asn Glu Gly
                85                  90                  95

Gly Arg Leu Trp Gly Lys Phe Cys Gly Lys Ile Ala Pro Ser Pro Val
            100                 105                 110

Val Ser Ser Gly Pro Phe Leu Phe Ile Lys Phe Val Ser Asp Tyr Glu
        115                 120                 125

Thr His Gly Ala Gly Phe Ser Ile Arg Tyr Glu Ile Phe Lys Arg Gly
    130                 135                 140

Pro Glu Cys Ser Gln Asn Tyr Thr Ala Pro Thr Gly Val Ile Lys Ser
145                 150                 155                 160

Pro Gly Phe Pro Glu Lys Tyr Pro Asn Ser Leu Glu Cys Thr Tyr Ile
                165                 170                 175

Ile Phe Ala Pro Lys Met Ser Glu Ile Ile Leu Glu Phe Glu Ser Phe
            180                 185                 190

Asp Leu Glu Gln Asp Ser Asn Pro Pro Gly Gly Met Phe Cys Arg Tyr
        195                 200                 205

Asp Arg Leu Glu Ile Trp Asp Gly Phe Pro Glu Val Gly Pro His Ile
    210                 215                 220

Gly Arg Tyr Cys Gly Gln Lys Thr Pro Gly Arg Ile Arg Ser Ser Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Val Leu Ser Met Val Phe Tyr Thr Asp Ser Ala Ile Ala Lys Glu
                245                 250                 255

Gly Phe Ser Ala Asn Tyr Ser Val Leu Gln Ser Ser Ile Ser Glu Asp
            260                 265                 270

Phe Lys Cys Met Glu Ala Leu Gly Met Glu Ser Gly Glu Ile His Ser
        275                 280                 285

Asp Gln Ile Thr Ala Ser Ser Gln Tyr Gly Thr Asn Trp Ser Val Glu
    290                 295                 300

Arg Ser Arg Leu Asn Tyr Pro Glu Asn Gly Trp Thr Pro Gly Glu Asp
305                 310                 315                 320

Ser Tyr Lys Glu Trp Ile Gln Val Asp Leu Gly Leu Leu Arg Phe Val
                325                 330                 335

Thr Ala Val Gly Thr Gln Gly Ala Ile Ser Lys Glu Thr Lys Lys Lys
            340                 345                 350

Tyr Tyr Val Lys Thr Tyr Arg Val Asp Ile Ser Ser Asn Gly Glu Asp
        355                 360                 365

Trp Ile Ser Leu Lys Glu Gly Asn Lys Ala Ile Ile Phe Gln Gly Asn
    370                 375                 380

Thr Asn Pro Thr Asp Val Val Leu Gly Val Phe Ser Lys Pro Leu Ile
385                 390                 395                 400

Thr Arg Phe Val Arg Ile Lys Pro Val Ser Trp Glu Thr Gly Ile Ser
                405                 410                 415

Met Arg Phe Glu Val Tyr Gly Cys Val Ser Ser Thr Met Val Arg Ser
            420                 425                 430

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
        435                 440                 445

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
    450                 455                 460

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
465                 470                 475                 480

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
```

485 490 495

Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
500 505 510

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
515 520 525

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
530 535 540

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
545 550 555 560

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
565 570 575

Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
580 585 590

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
595 600 605

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
610 615 620

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
625 630 635 640

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
645 650

REIVINDICACIONES

1. Una trampa de polipéptido Neuropilina-1 (NRP1) soluble que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 90 % de identidad con la secuencia de los dominios al, a2 y b1 de la NRP1 humana nativa, en donde dicha trampa de polipéptido NRP1 carece del dominio b2 de NRP1 humana nativa.

2. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho polipéptido NRP1 soluble comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95 % de identidad con los dominios al, a2 y b1 de la NRP1 humana nativa.

3. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho polipéptido NRP1 soluble comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 99 % de identidad con los dominios al, a2 y b1 de la NRP1 humana nativa.

4. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho polipéptido NRP1 soluble comprende la secuencia de los dominios al, a2 y b1 de NRP1 humana nativa.

5. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho polipéptido NRP1 soluble carece del dominio c de la NRP1 humana nativa.

6. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha trampa de polipéptido NRP1 soluble comprende además un dominio de fragmento cristalizable (Fc).

7. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho dominio Fc comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

8. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde dicho dominio Fc está unido al extremo carboxi terminal del polipéptido NRP1.

9. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria que implica la hiperactivación de la respuesta inmunitaria innata.

10. La trampa de polipéptido NRP1 soluble para usar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad o afección inflamatoria es una afección neuroinflamatoria.

11. La trampa de polipéptido soluble NRP1 para usar de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde la enfermedad o afección inflamatoria es choque séptico, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), inflamación cutánea de la piel, diabetes, uveítis, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), retinopatía del prematuro, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), deterioro cognitivo relacionado con la edad, enfermedad de Alzheimer o accidente cerebrovascular.

12. La trampa de polipéptido NRP1 soluble para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde dicha trampa de polipéptido NRP1 soluble reduce i) el edema, ii) la activación/reclutamiento de fagocitos mononucleares, iii) la producción o secreción de citocinas inflamatorias; iv) la neovascularización patológica; y/o v) la degeneración vascular.

13. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha trampa de polipéptido NRP1 soluble es para administración ocular.

14. La trampa de polipéptido NRP1 soluble de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicha trampa de polipéptido NRP1 soluble se formula en una composición farmacéutica con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

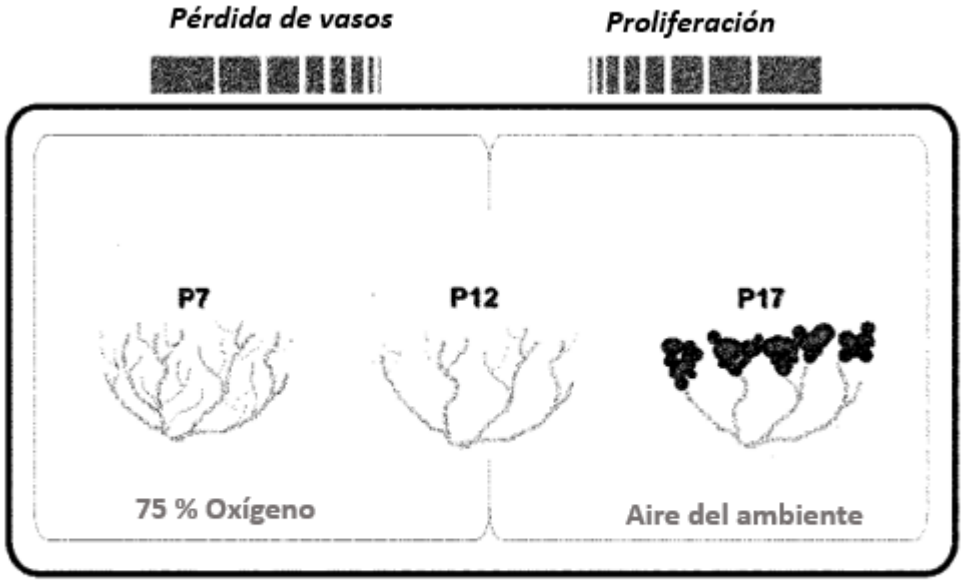
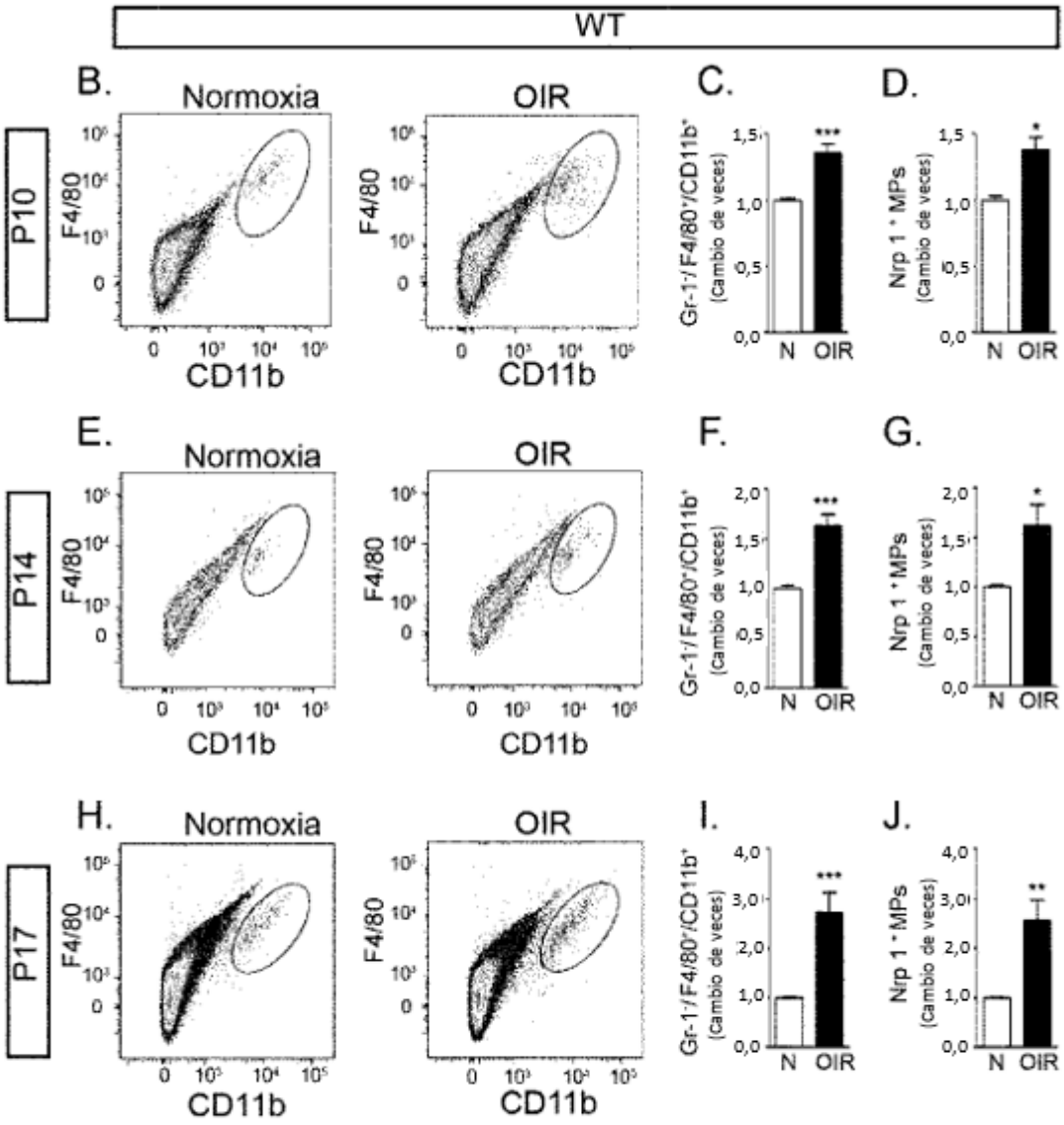

Pérdida de vasos
Proliferación
P7
P12
P17
75 % Oxígeno
Aire del ambiente

Figura 1A


WT
B.
Normoxia
OIR
C.
D.
P10
F4/80
CD11b
Gr-1+/F4/80+/CD11b+ (Cambio de veces)
Nrp 1 + MPs (Cambio de veces)
N
OIR
E.
F.
G.
P14
H.
I.
J.
P17

Figuras 1B-J

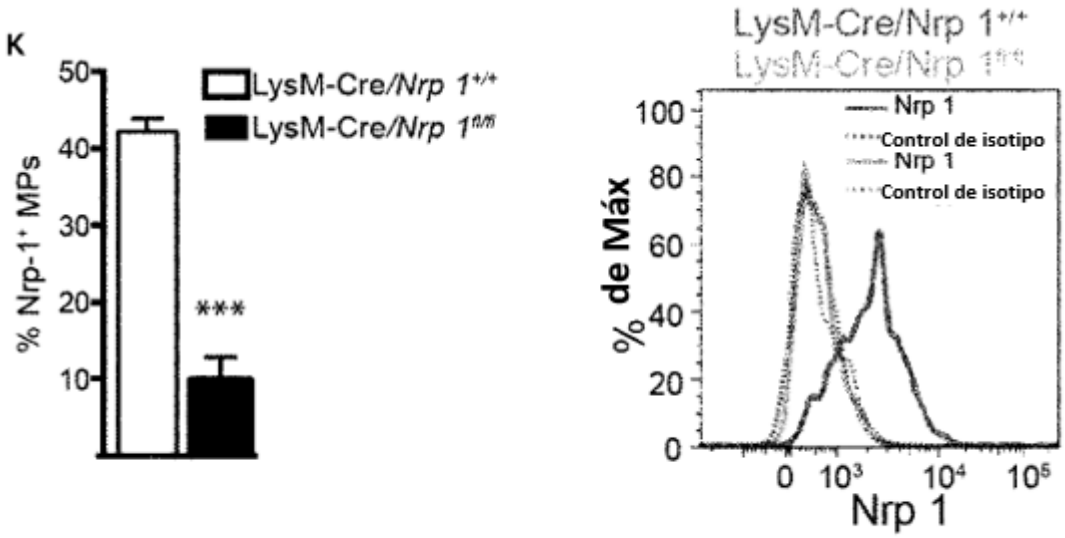
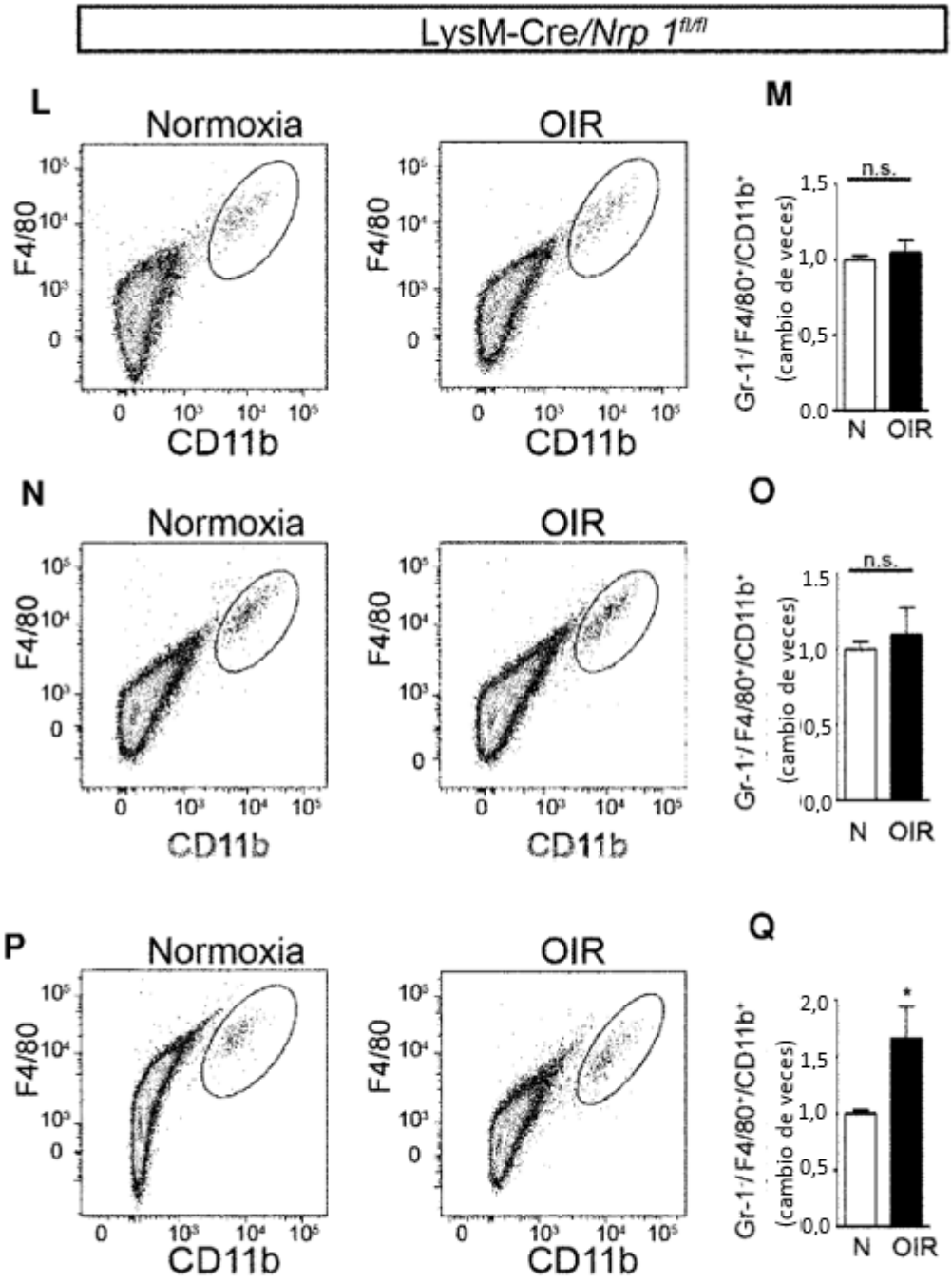
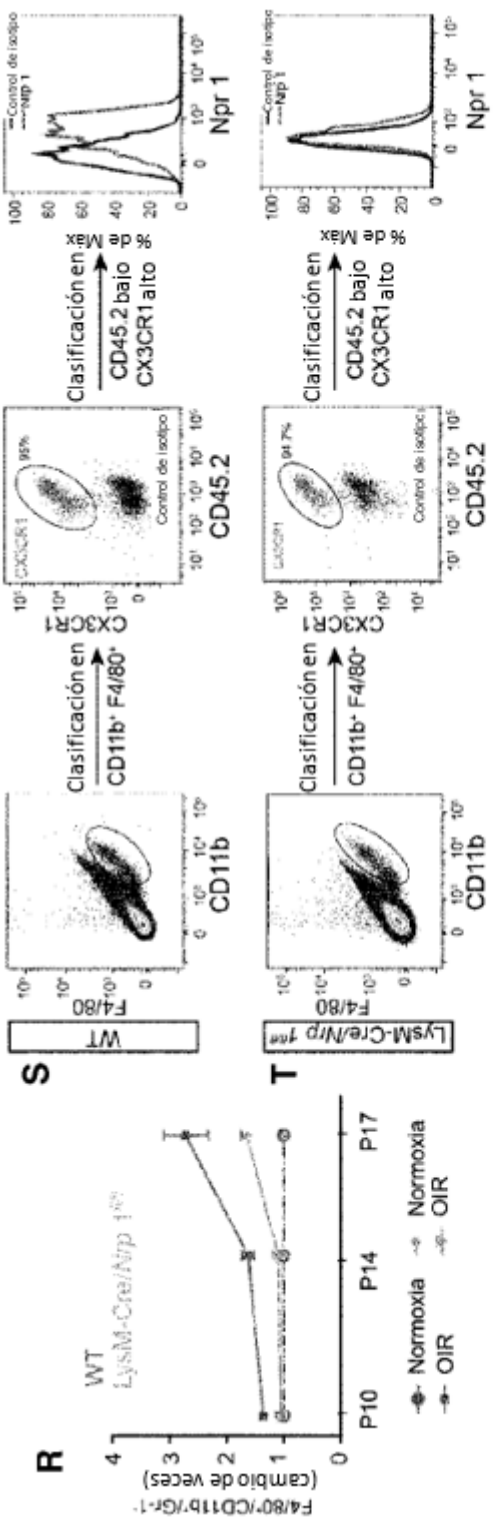

K
% Nrp-1+ MPs
50
40
30
20
10
LysM-Cre/Nrp 1+/+
LysM-Cre/Nrp 1fl/fl
***
LysM-Cre/Nrp 1+/+
LysM-Cre/Nrp 1fl/fl
% de Máx
100
80
60
40
20
0
Nrp 1
Control de isotipo
Nrp 1
Control de isotipo
0
10³
10⁴
10⁵
Nrp 1

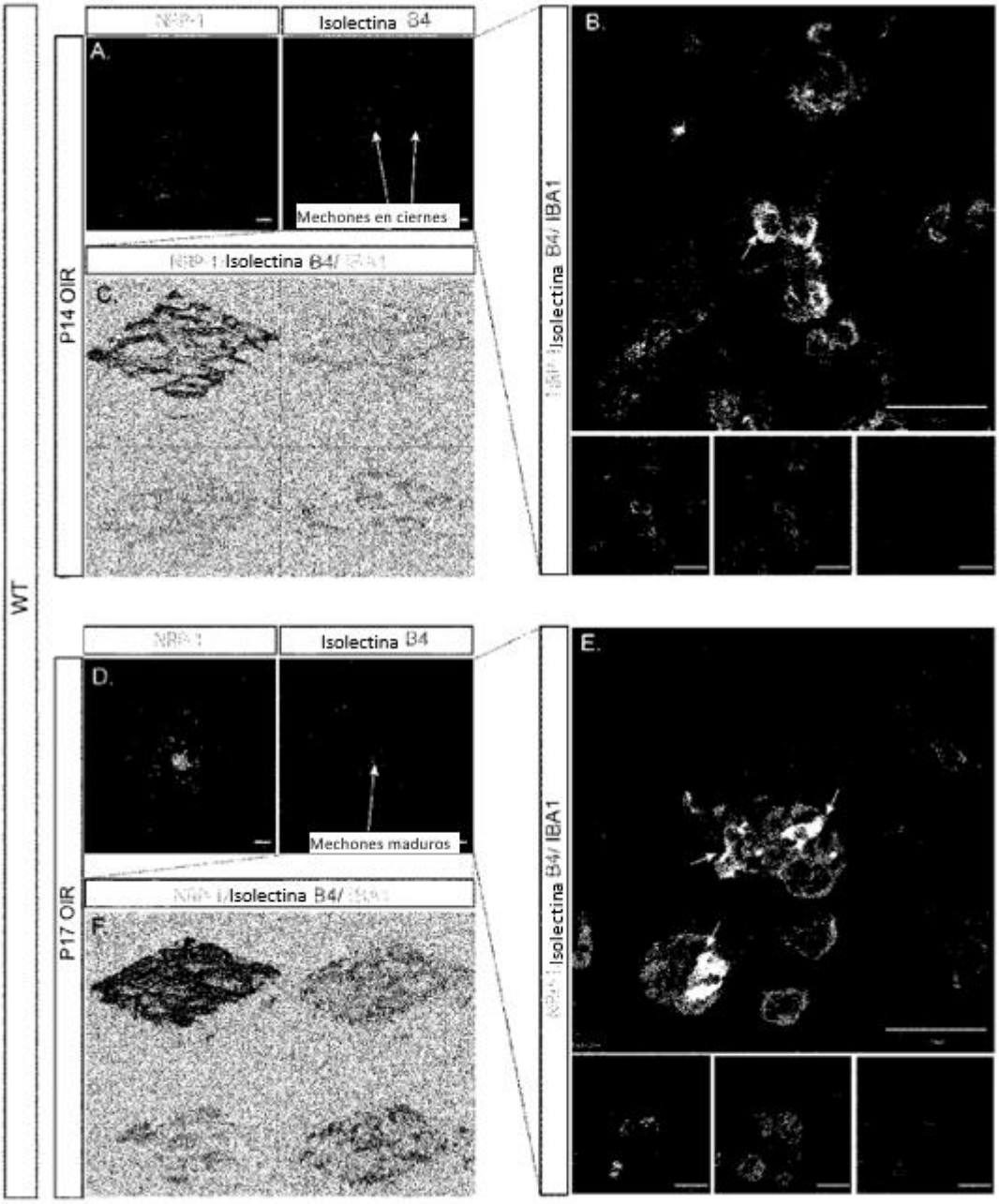
Figura 1K


LysM-Cre/Nrp 1fl/fl
L
Normoxia
OIR
F4/80
CD11b
M
n.s.
Gr-1+/F4/80+/CD11b+ (cambio de veces)
N
OIR
N
Normoxia
OIR
O
n.s.
P
Normoxia
OIR
Q
*

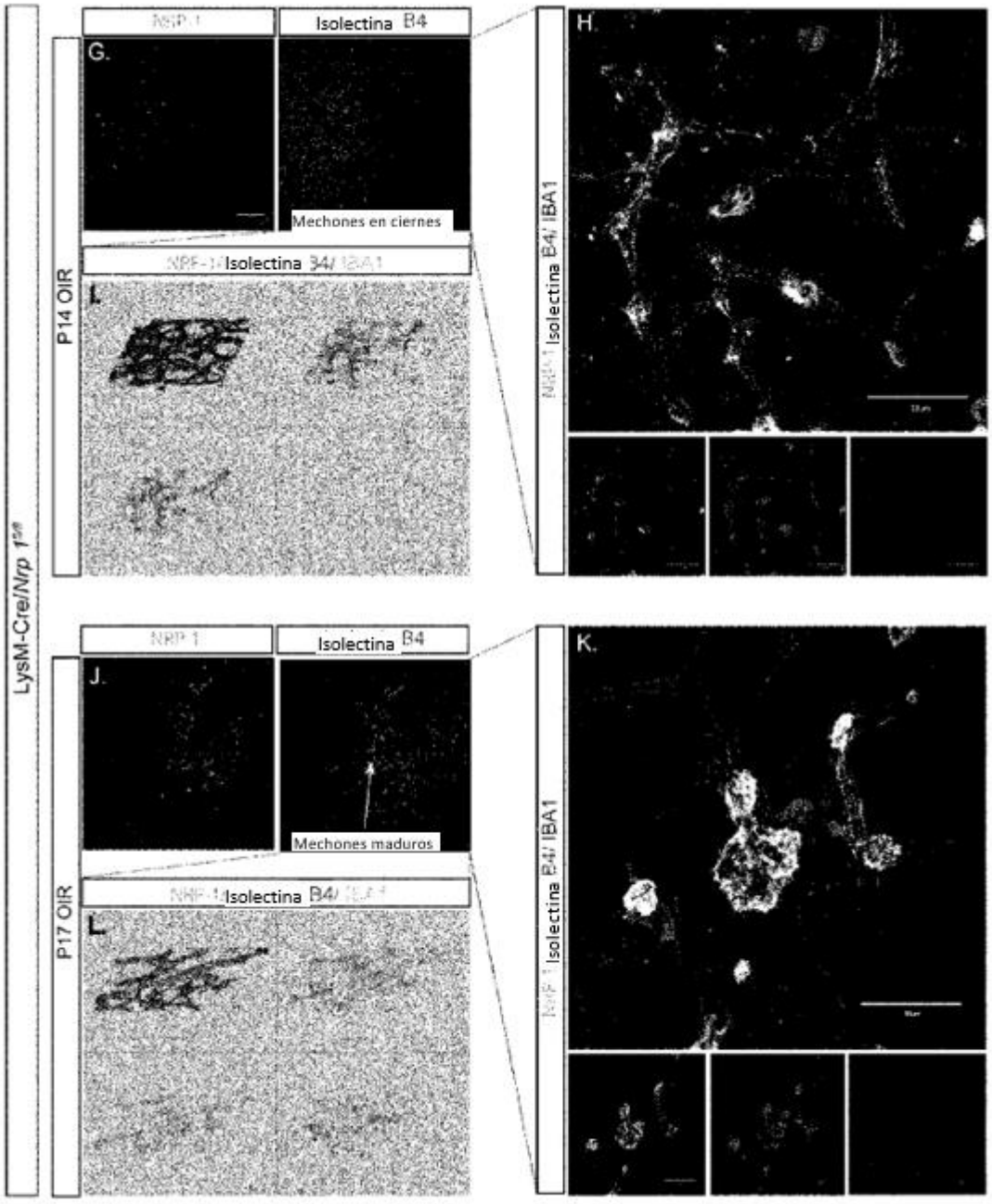
Figuras 1L-Q


R
WT
LysM-Cre/Nrp 1fl/fl
F4/80+/CD11b+/Gr-1-
(cambio de veces)
Normoxia
OIR
P10
P14
P17
S
WT
T
LysM-Cre/Nrp 1fl/fl
F4/80
CD11b
Clasificación en
CD11b+ F4/80+
CX3CR1
CD45.2
CD45.2 bajo
CX3CR1 alto
% de Max
Npr 1
Control de isotipo

Figuras 1R-T


WT
P14 OIR
P17 OIR
Isolectina B4
A.
Mechones en ciernes
C.
B.
Isolectina B4/ IBA1
D.
Mechones maduros
F.
E.

Figuras 2A-F


LysM-Cre/Nrp 1fl/fl
P14 OIR
P17 OIR
NRP-1
Isolectina B4
G.
Mechones en ciernes
I.
Isolectina B4/ IBA1
H.
J.
Mechones maduros
K.
L.

Figuras 2G-L

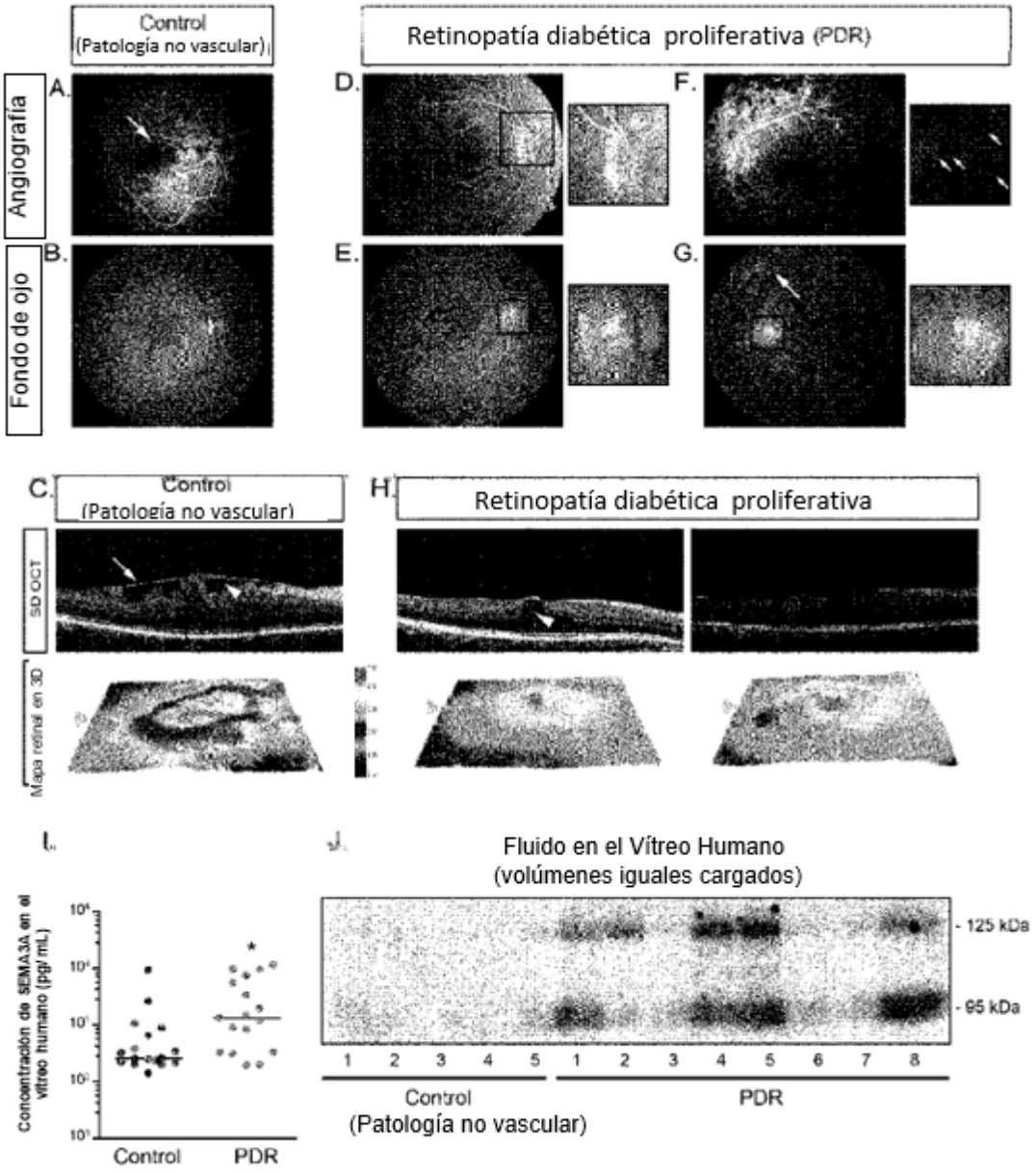

Control
(Patología no vascular)
Retinopatía diabética proliferativa (PDR)
Angiografía
Fondo de ojo
A.
B.
D.
E.
F.
G.
C.
Control
(Patología no vascular)
H.
Retinopatía diabética proliferativa
SD OCT
Mapa retinal en 3D
I.
Concentración de SEMA3A en el vítreo humano (pg/mL)
Control
PDR
J.
Fluido en el Vítreo Humano
(volúmenes iguales cargados)
- 125 kDa
- 95 kDa
1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 6 7 8
Control
(Patología no vascular)
PDR

Figura 3

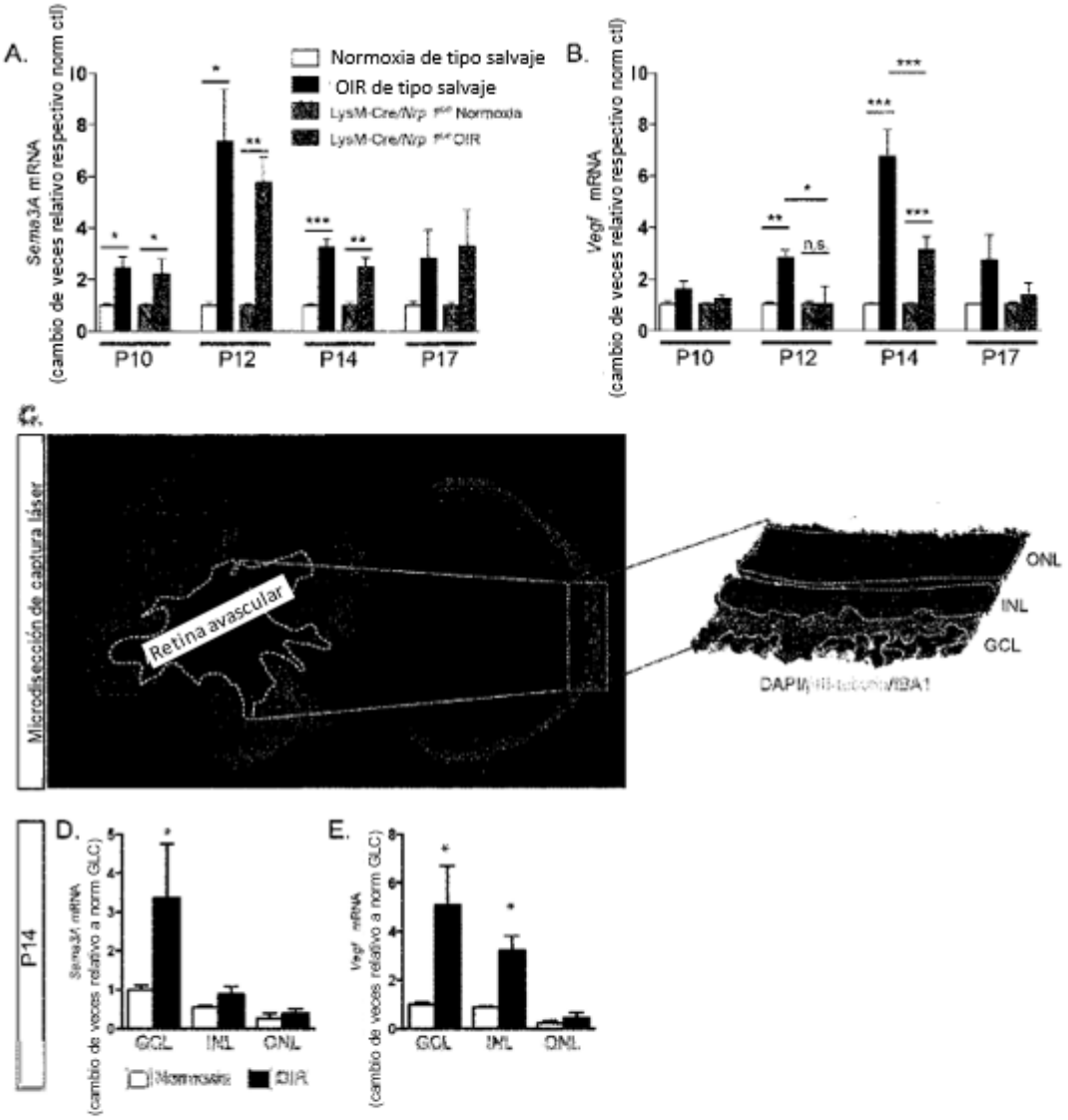

A.
Normoxia de tipo salvaje
OIR de tipo salvaje
LysM-Cre/Nrp
Normoxia
OIR
Sema3A mRNA
(cambio de veces relativo respectivo norm ctl)
P10
P12
P14
P17
B.
Vegf mRNA
(cambio de veces relativo respectivo norm ctl)
n.s.
C.
Microdisección de captura láser
Retina avascular
ONL
INL
GCL
P14
D.
E.
GCL
INL
ONL

Figura 4

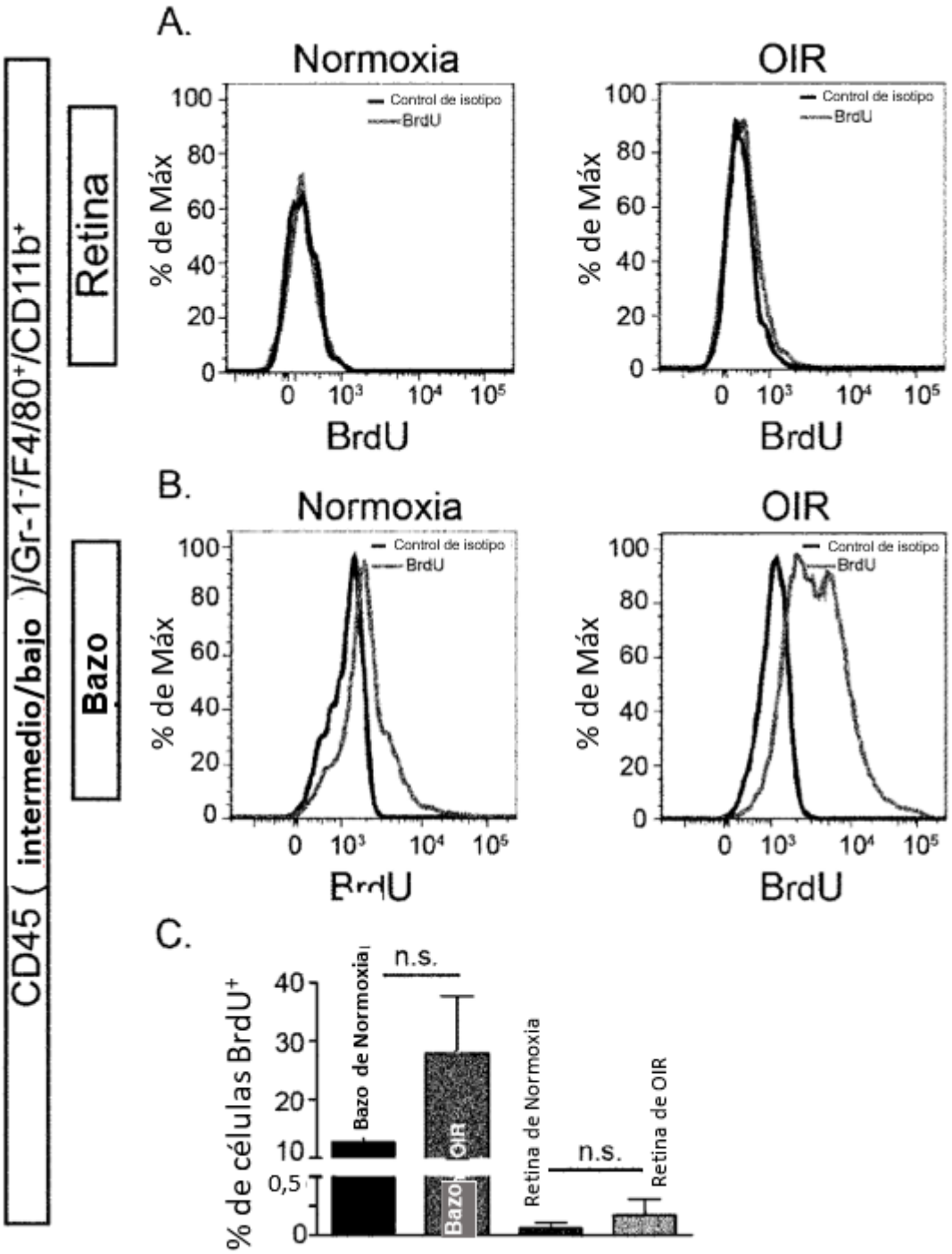
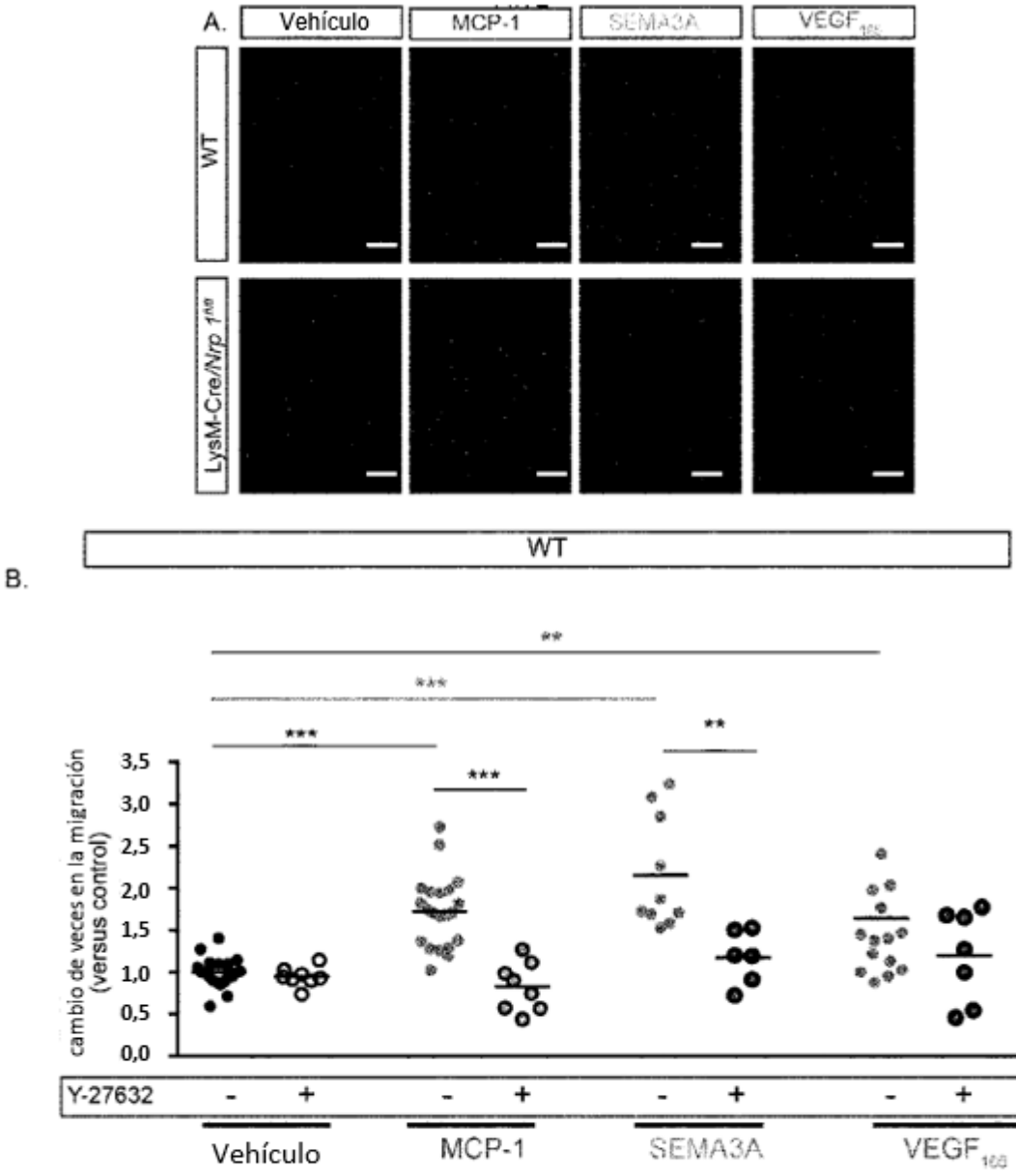

A.
Normoxia
OIR
Control de isotipo
BrdU
% de Máx
BrdU
Retina
B.
Bazo
C.
% de células BrdU+
n.s.
Bazo de Normoxia
OIR
Retina de Normoxia
Retina de OIR
CD45 (intermedio/bajo)/Gr-1-/F4/80+/CD11b+

Figura 5


A.
Vehículo
MCP-1
SEMA3A
VEGF165
WT
LysM-Cre/Nrp 1fl/fl
B.
WT
**
***
***
***
**
cambio de veces en la migración (versus control)
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Y-27632
-
+
-
+
-
+
-
+
Vehículo
MCP-1
SEMA3A
VEGF165

Figuras 6A-B

C.

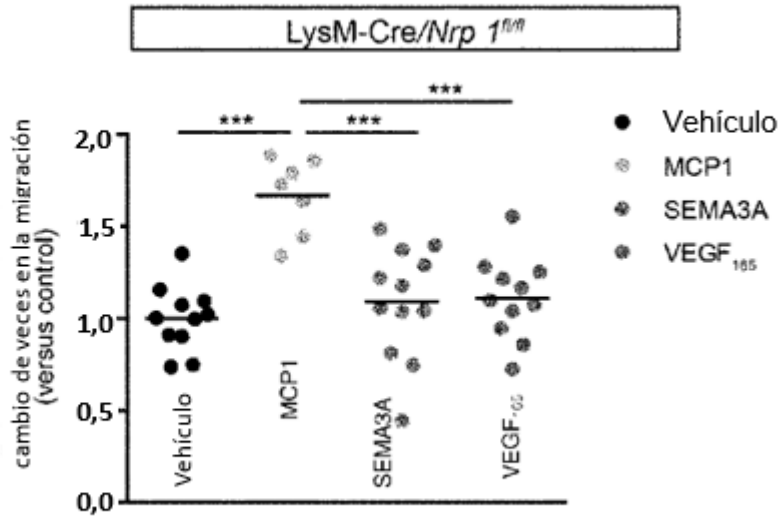

LysM-Cre/Nrp 1fl/fl
***
***
***
cambio de veces en la migración (versus control)
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Vehículo
MCP1
SEMA3A
VEGF165
Vehículo
MCP1
SEMA3A
VEGF165

Figura 6C

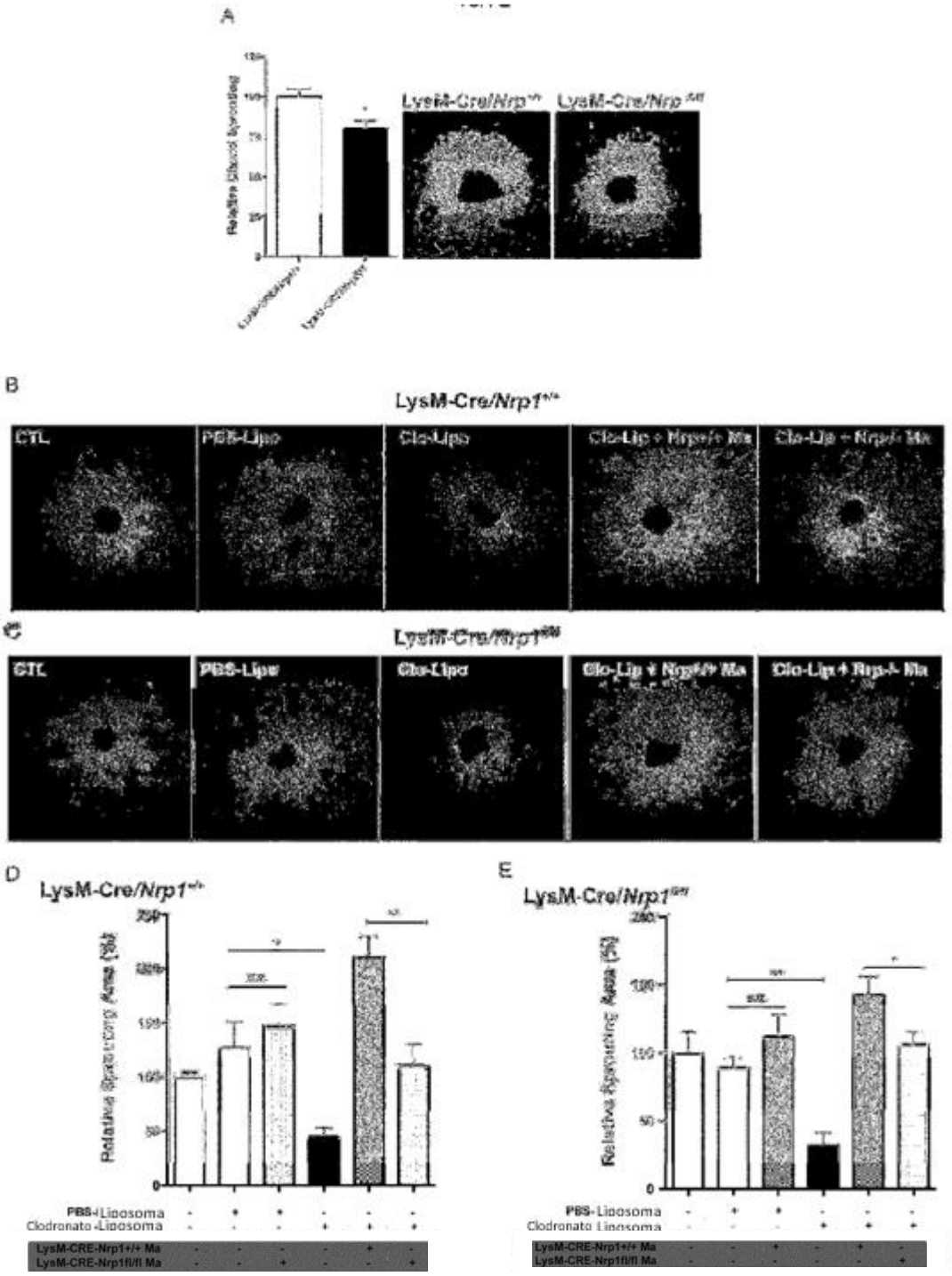

A
LysM-Cre/Nrp1+/+
LysM-Cre/Nrp1fl/fl
B
LysM-Cre/Nrp1+/+
CTL
PBS-Lipo
Clo-Lipo
C
LysM-Cre/Nrp1fl/fl
CTL
PBS-Lipo
Clo-Lipo
D
LysM-Cre/Nrp1+/+
PBS-Liposoma
Clodronato-Liposoma
LysM-CRE-Nrp1+/+ Ma
LysM-CRE-Nrp1fl/fl Ma
E
LysM-Cre/Nrp1fl/fl
PBS-Liposoma
LysM-CRE-Nrp1+/+ Ma
LysM-CRE-Nrp1fl/fl Ma

Figura 7

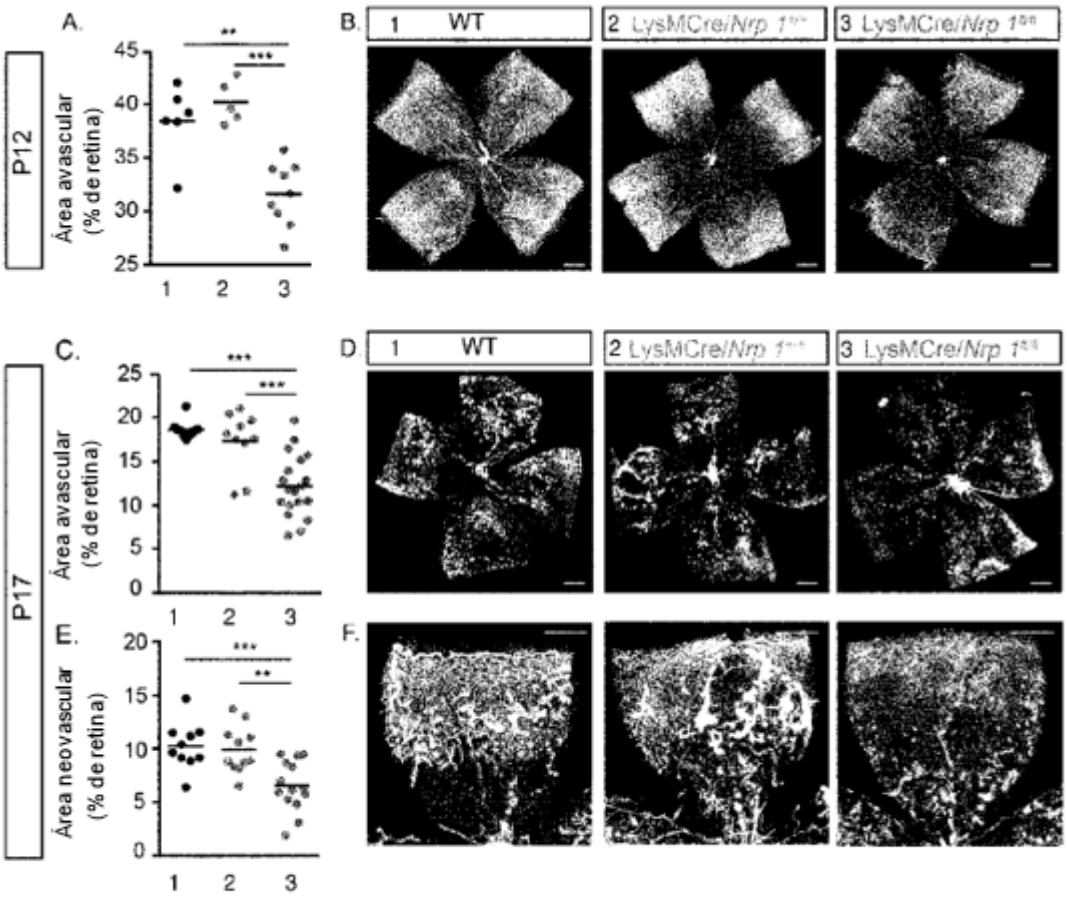

A.
P12
Área avascular (% de retina)
45
40
35
30
25
1
2
3
B.
1 WT
2 LysMCre/Nrp 1
3 LysMCre/Nrp 1
C.
P17
Área avascular (% de retina)
25
20
15
10
5
0
D
E.
Área neovascular (% de retina)
F.

Figura 8

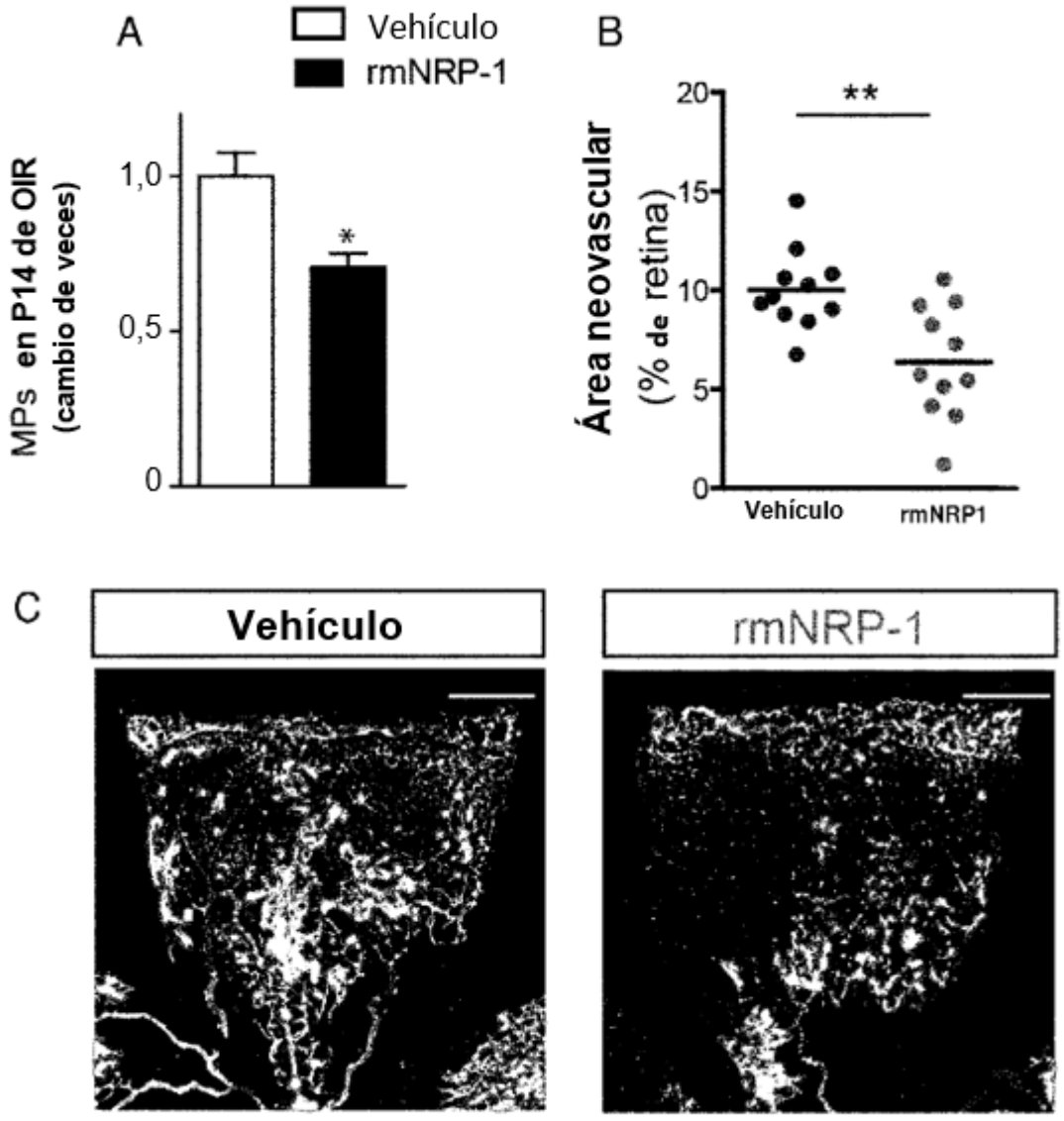

A
Vehículo
rmNRP-1
MPs en P14 de OIR
(cambio de veces)
1,0
0,5
0
*
B
Área neovascular
(% de retina)
20
15
10
5
0
**
Vehículo
rmNRP1
C
Vehículo
rmNRP-1

Figura 9

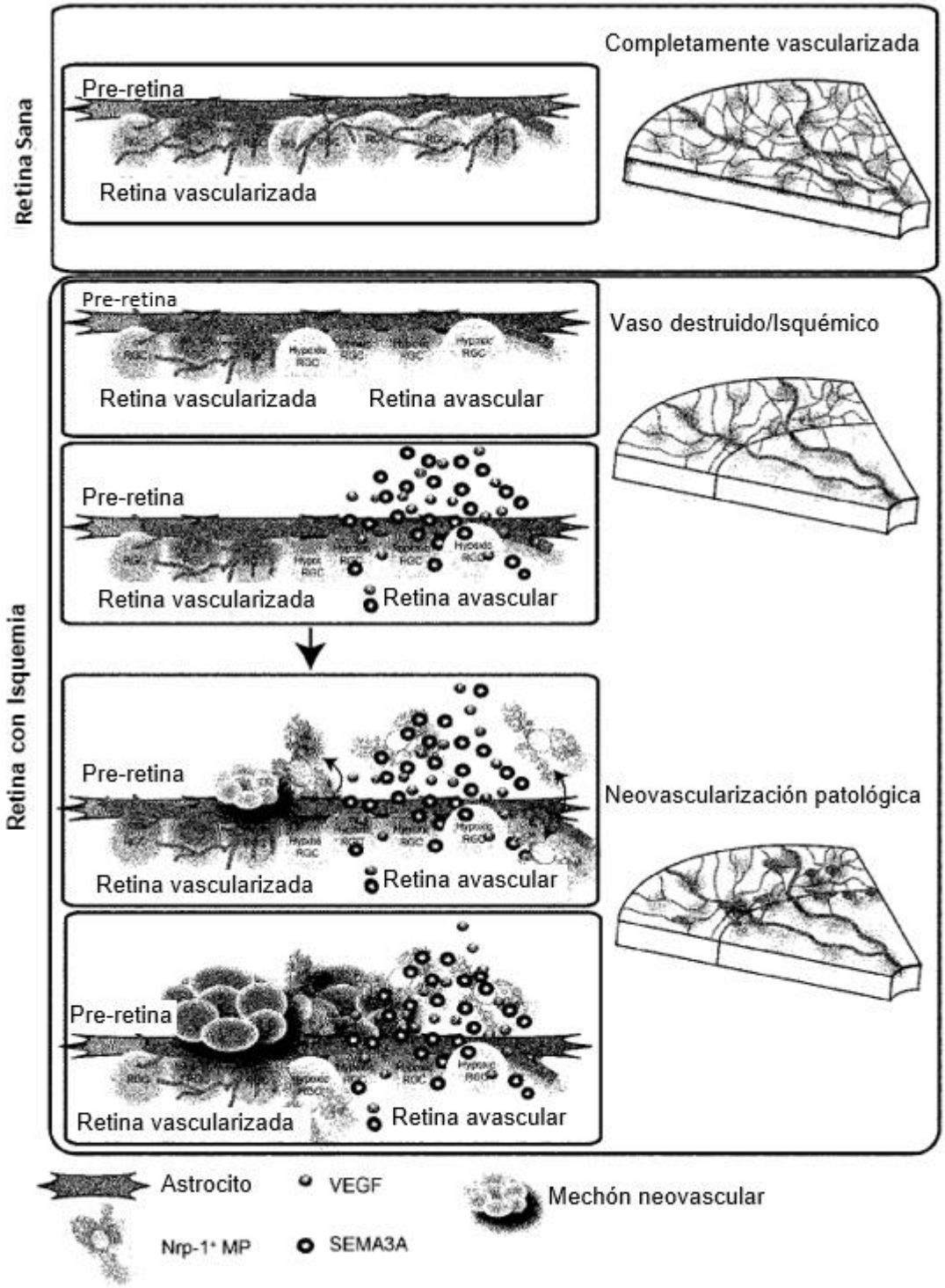

Retina Sana
Completamente vascularizada
Pre-retina
Retina vascularizada
Retina con Isquemia
Vaso destruido/Isquémico
Retina avascular
Neovascularización patológica
Astrocito
VEGF
Mechón neovascular
Nrp-1+ MP
SEMA3A

Figura 10

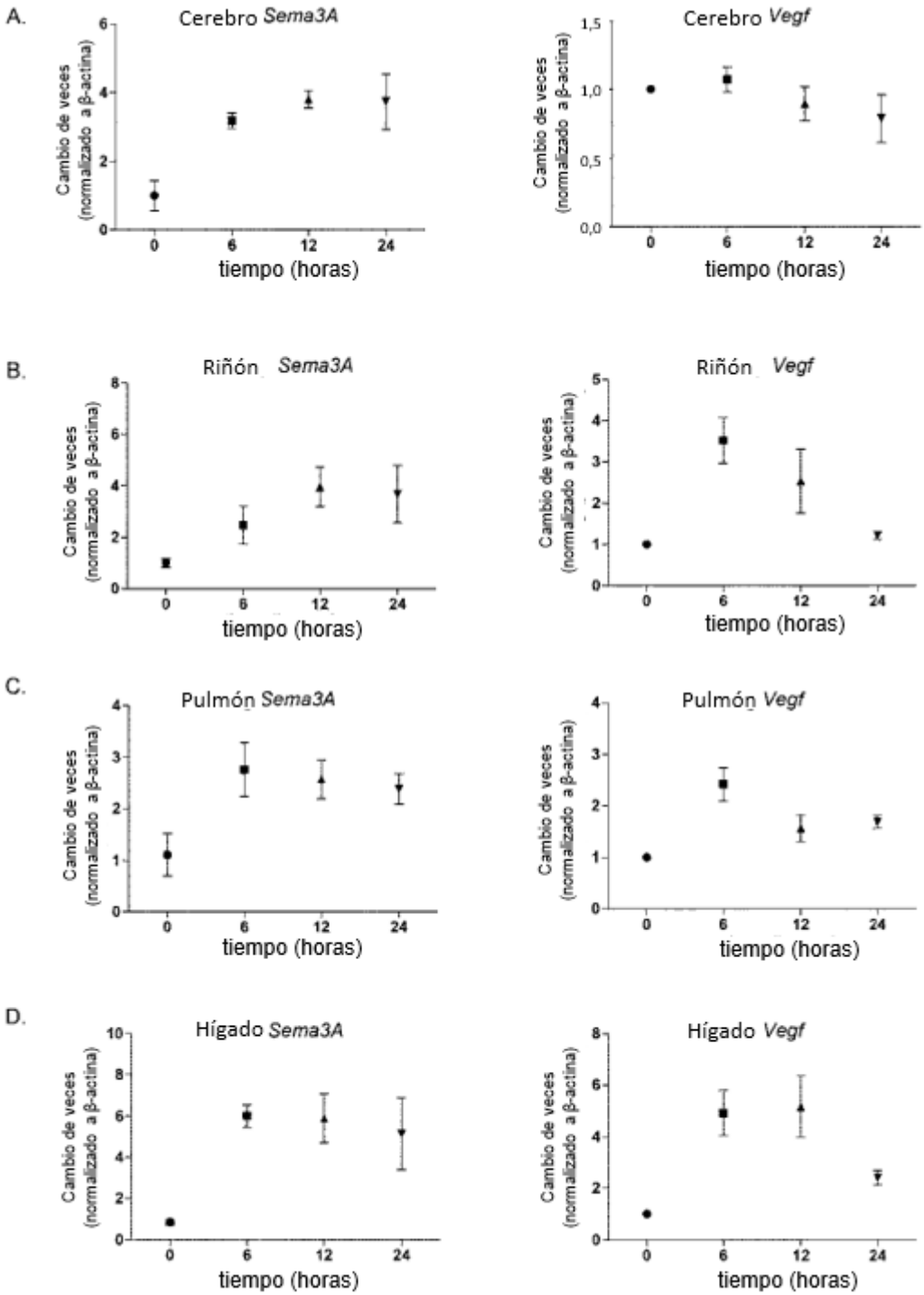

A.
Cerebro Sema3A
Cambio de veces (normalizado a β-actina)
tiempo (horas)
Cerebro Vegf
B.
Riñón Sema3A
Riñón Vegf
C.
Pulmón Sema3A
Pulmón Vegf
D.
Hígado Sema3A
Hígado Vegf

Figura 11

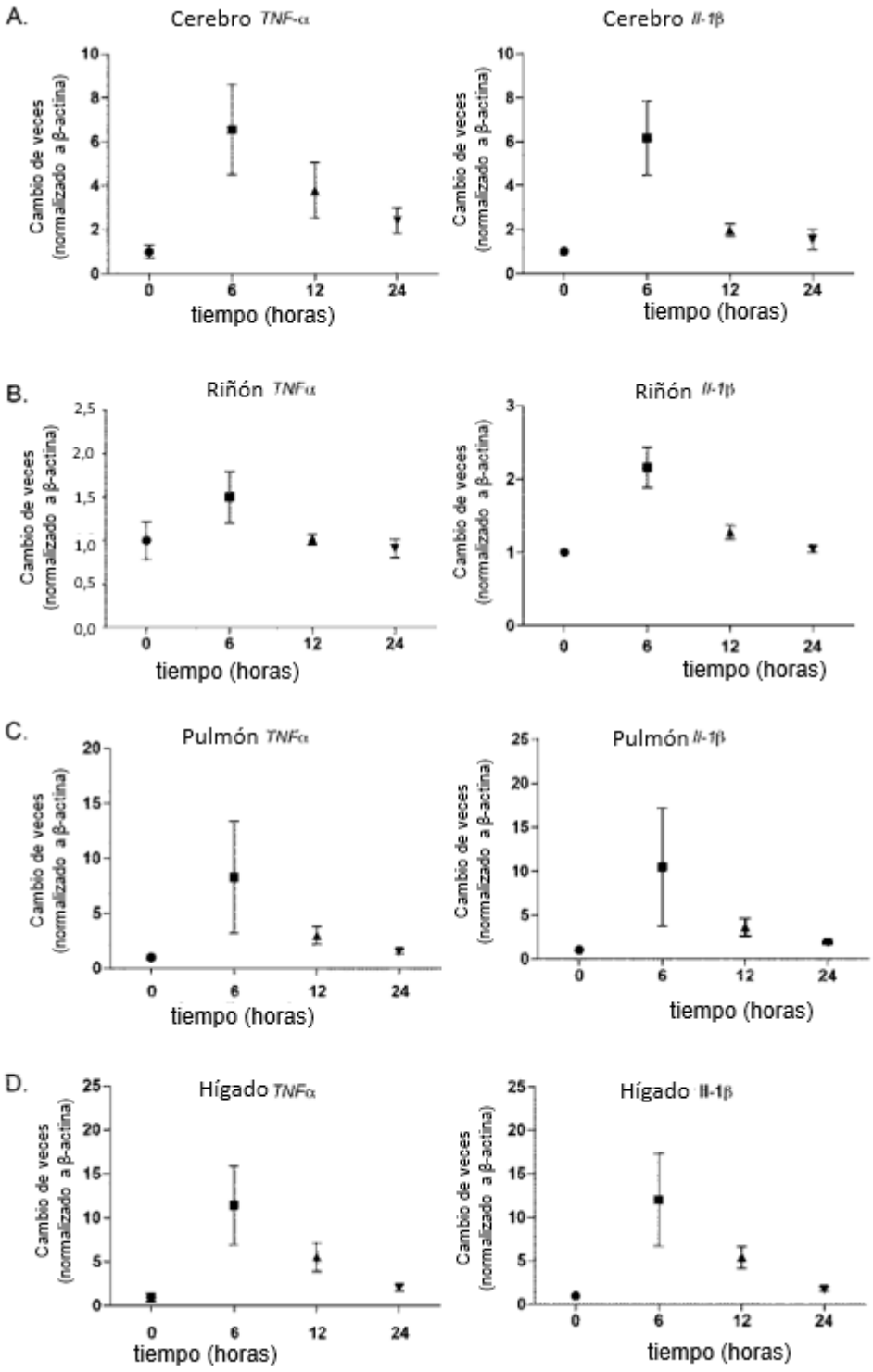

A.
Cerebro TNF-α
Cerebro Il-1β
B.
Riñón TNFα
Riñón Il-1β
C.
Pulmón TNFα
Pulmón Il-1β
D.
Hígado TNFα
Hígado Il-1β
Cambio de veces (normalizado a β-actina)
tiempo (horas)

Figura 12

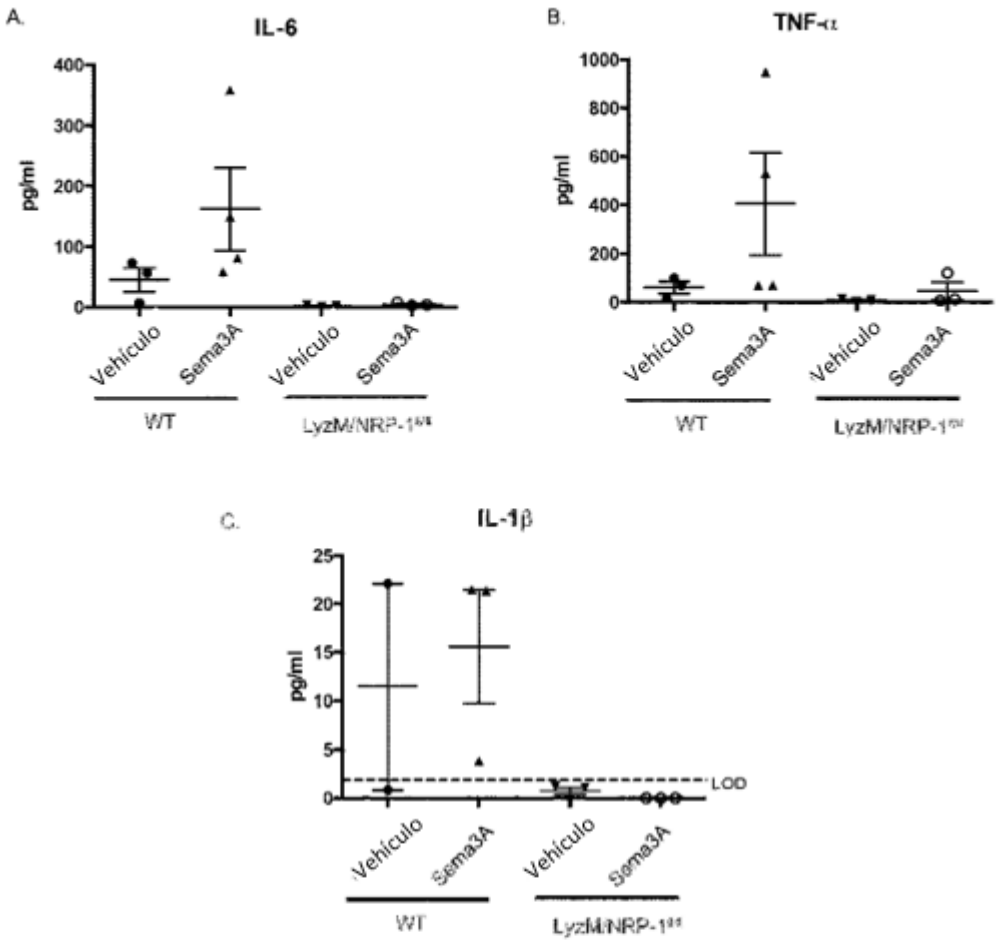

A.
IL-6
pg/ml
400
300
200
100
0
Vehículo
Sema3A
Vehículo
Sema3A
WT
B.
TNF-α
pg/ml
1000
800
600
400
200
0
Vehículo
Sema3A
Vehículo
Sema3A
WT
C.
IL-1β
pg/ml
25
20
15
10
5
0
LOD
Vehículo
Sema3A
Vehículo
Sema3A
WT

Figura 13

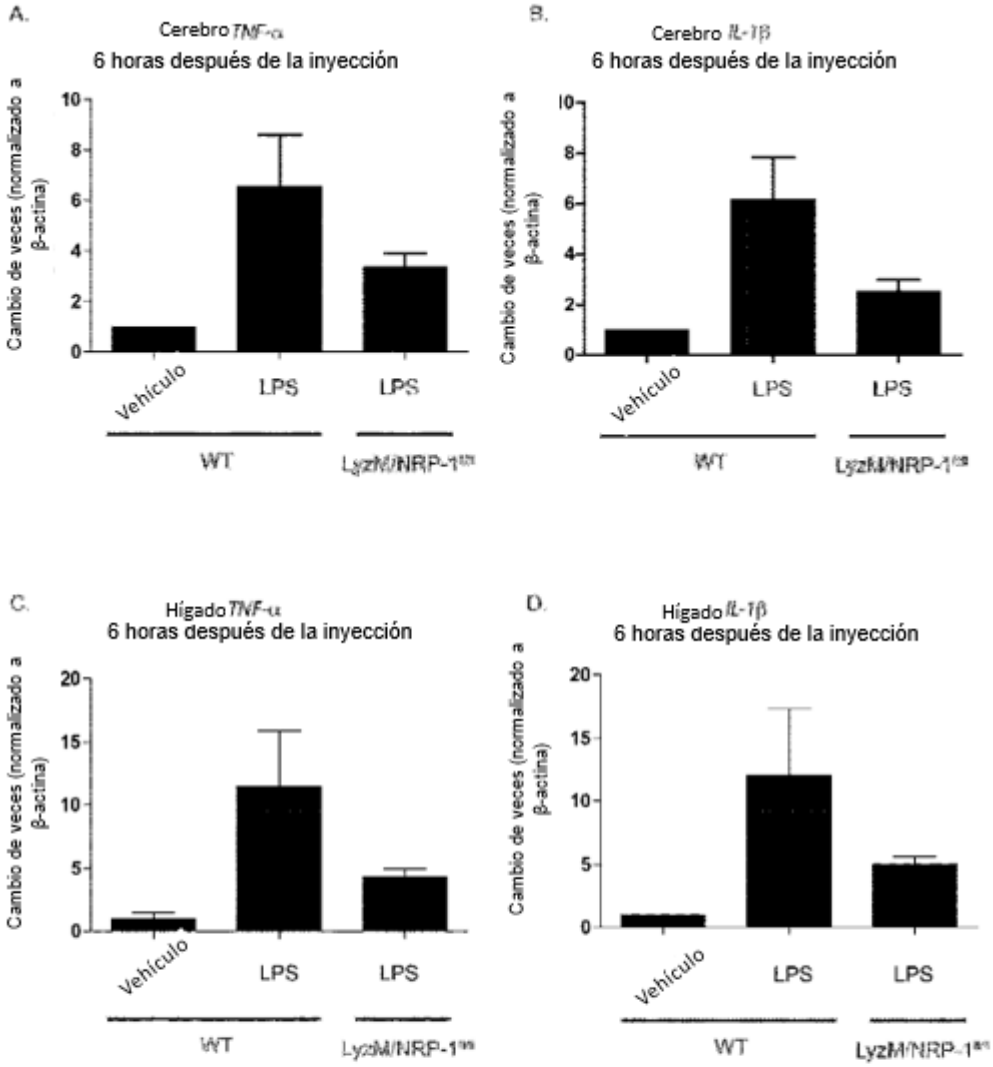

A.
Cerebro TNF-α
6 horas después de la inyección
Cambio de veces (normalizado a β-actina)
Vehículo
LPS
LPS
WT
LyzM/NRP-1
B.
Cerebro IL-1β
6 horas después de la inyección
C.
Hígado TNF-α
6 horas después de la inyección
D.
Hígado IL-1β
6 horas después de la inyección

Figura 14

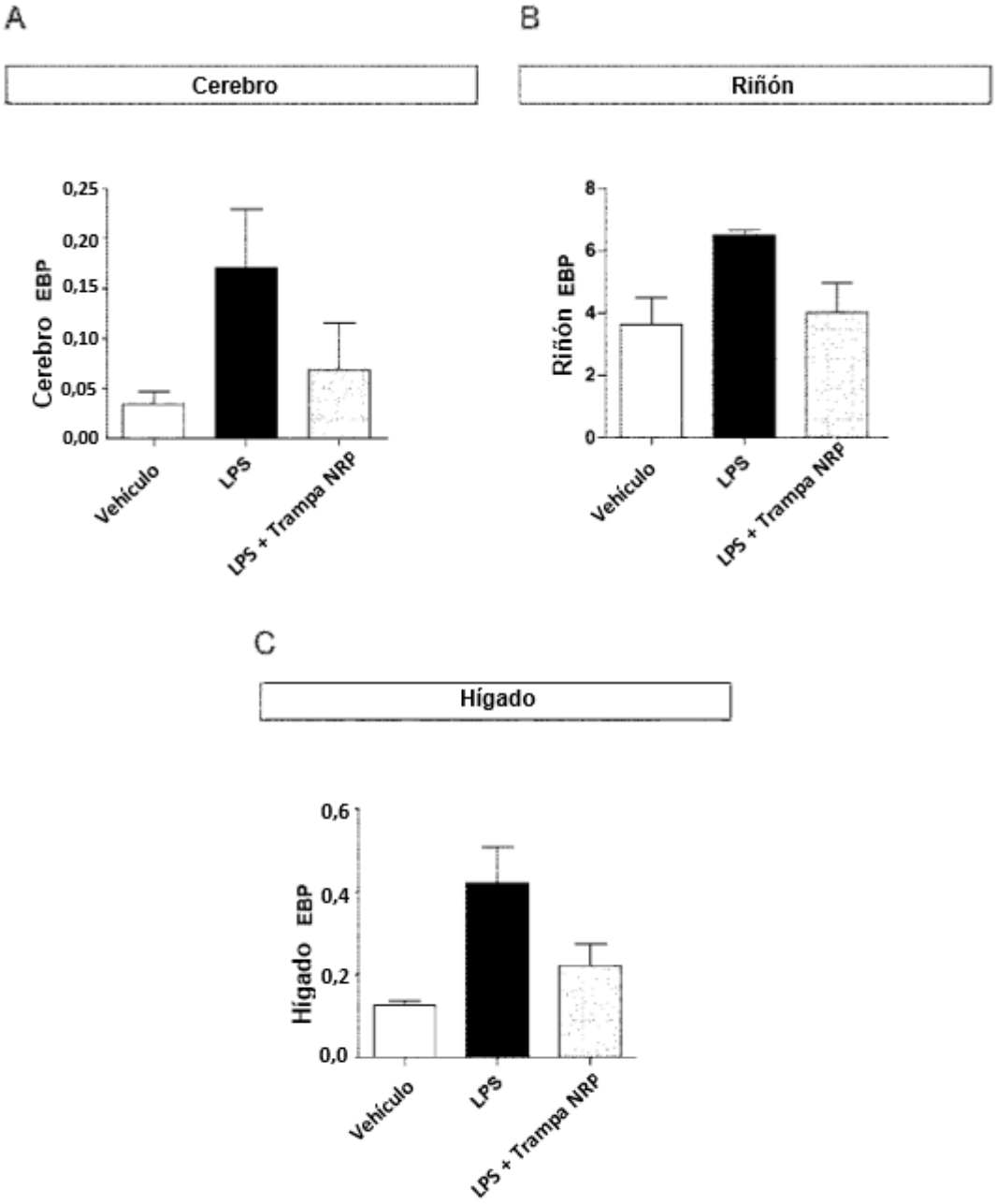

A
Cerebro
Cerebro EBP
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05
0,00
Vehículo
LPS
LPS + Trampa NRP
B
Riñón
Riñón EBP
8
6
4
2
0
Vehículo
LPS
LPS + Trampa NRP
C
Hígado
Hígado EBP
0,6
0,4
0,2
0,0
Vehículo
LPS
LPS + Trampa NRP

Figura 15

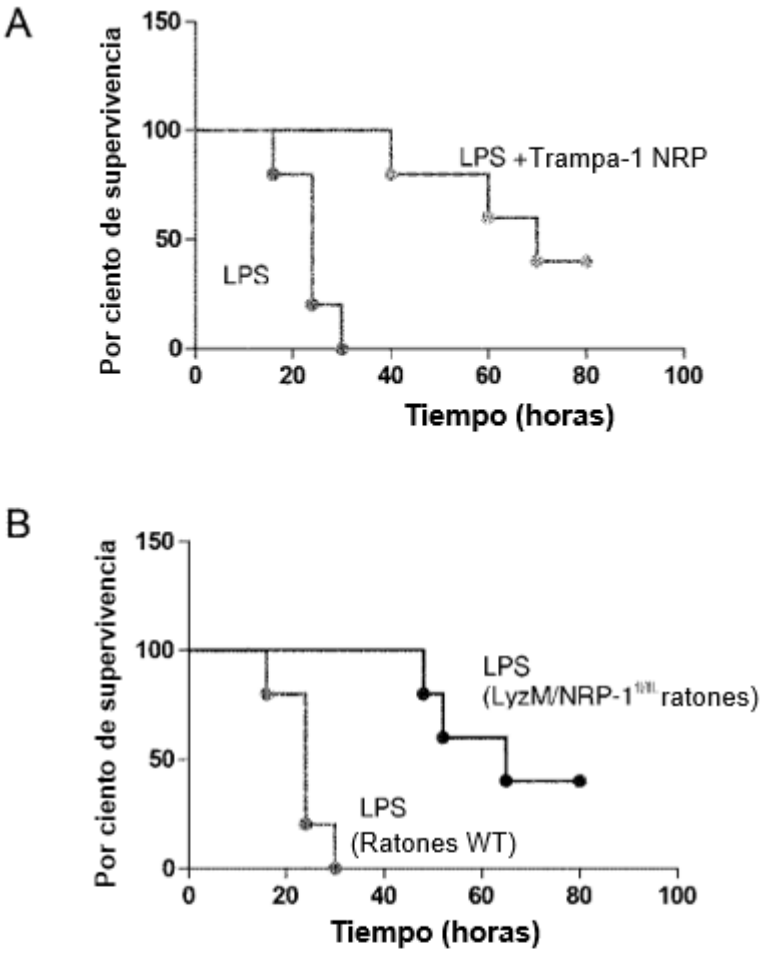

A
Por ciento de supervivencia
150
100
50
0
0
20
40
60
80
100
Tiempo (horas)
LPS +Trampa-1 NRP
LPS
B
Por ciento de supervivencia
150
100
50
0
0
20
40
60
80
100
Tiempo (horas)
LPS
(LyzM/NRP-1 ratones)
LPS
(Ratones WT)

Figura 16

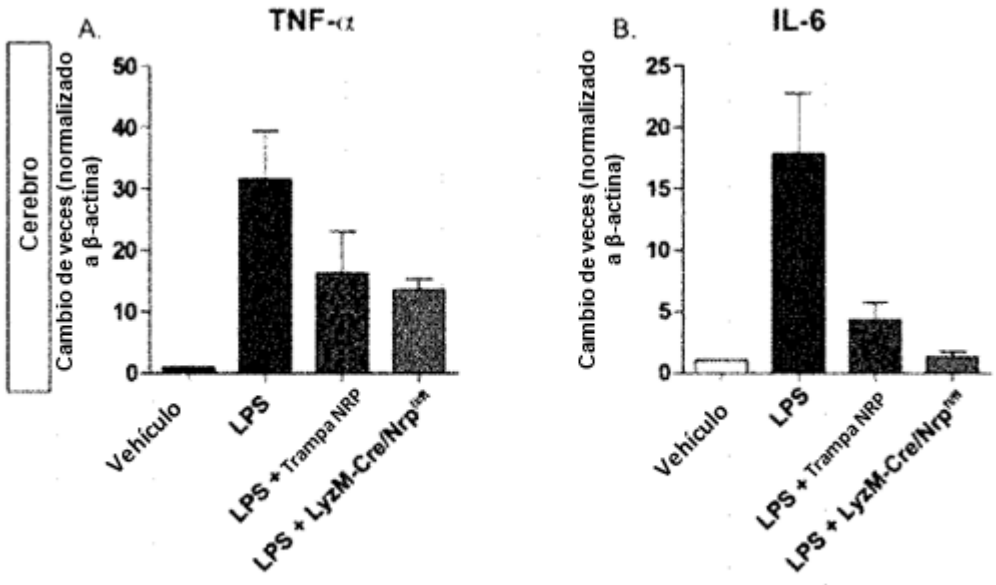

A.
TNF-α
Cerebro
Cambio de veces (normalizado a β-actina)
50
40
30
20
10
0
Vehículo
LPS
LPS + Trampa NRP
LPS + LyzM-Cre/Nrp
B.
IL-6
Cambio de veces (normalizado a β-actina)
25
20
15
10
5
0
Vehículo
LPS
LPS + Trampa NRP
LPS + LyzM-Cre/Nrp

Figura 17

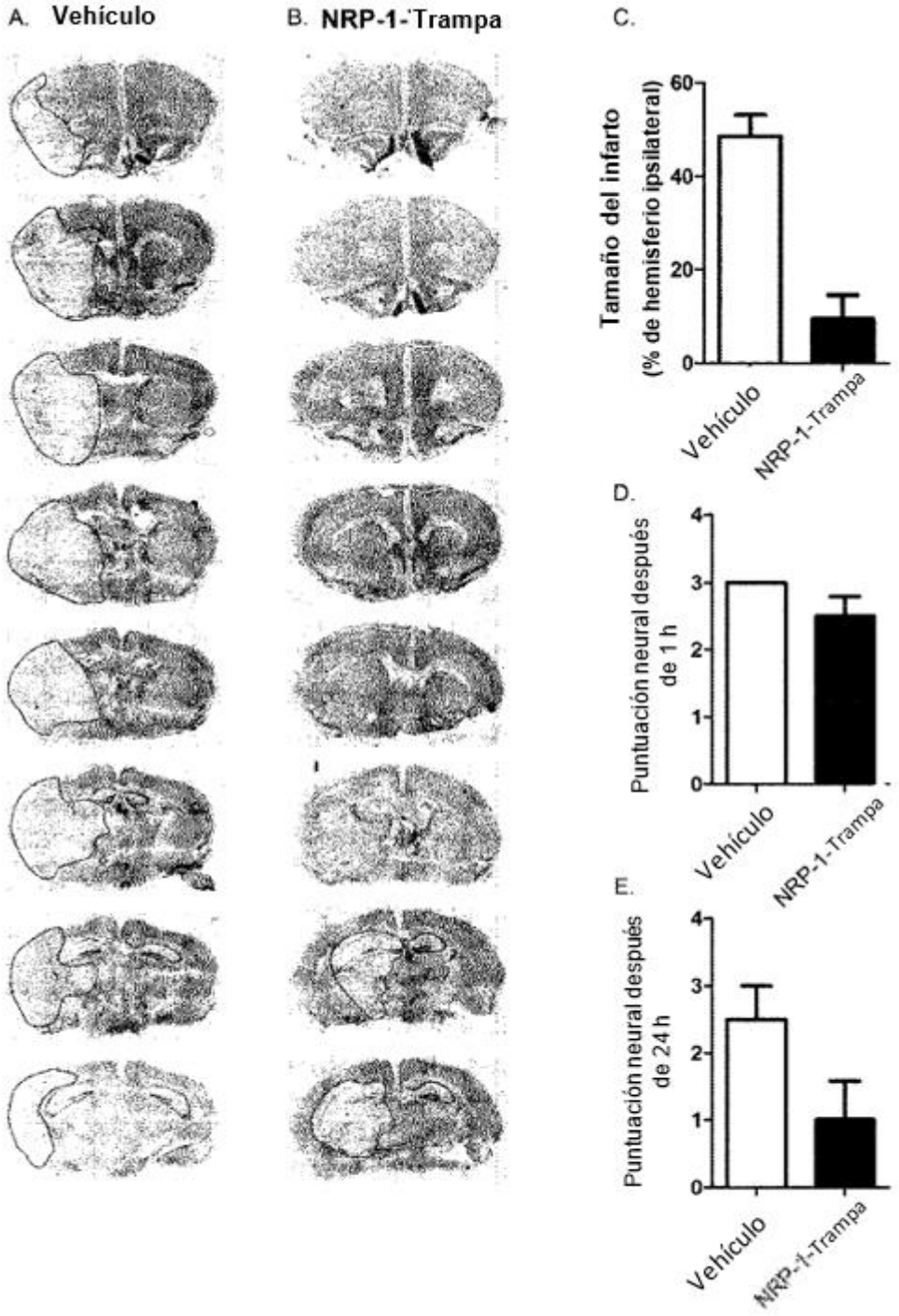
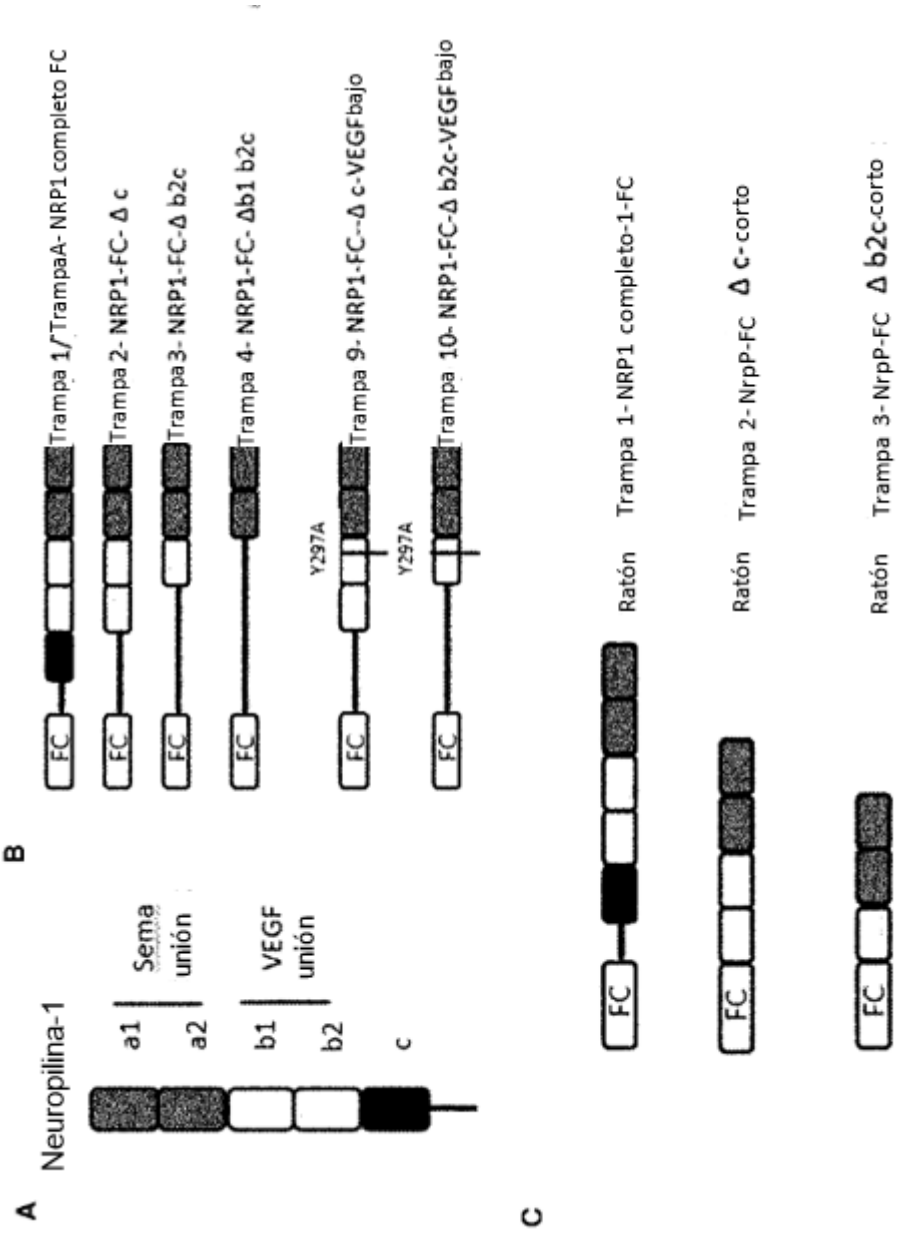

A. Vehículo
B. NRP-1-Trampa
C.
Tamaño del infarto (% de hemisferio ipsilateral)
60
40
20
0
Vehículo
NRP-1-Trampa
D.
Puntuación neural después de 1 h
4
3
2
1
0
Vehículo
NRP-1-Trampa
E.
Puntuación neural después de 24 h
4
3
2
1
0
Vehículo
NRP-1-Trampa

Figura 18



Figuras 19 A-C

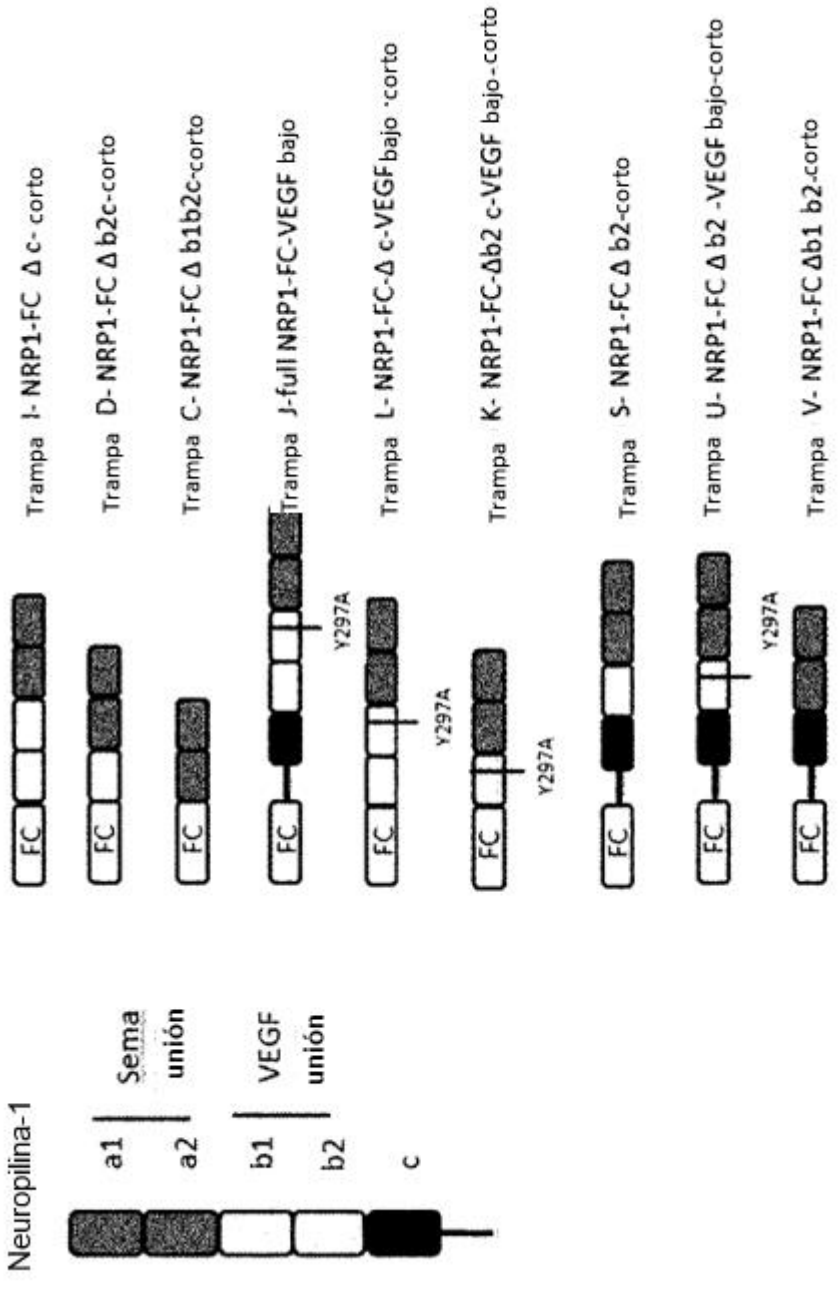

Neuropilina-1
a1
a2
b1
b2
c
Sema unión
VEGF unión
FC
Trampa I- NRP1-FC Δ c- corto
Trampa D- NRP1-FC Δ b2c-corto
Trampa C- NRP1-FC Δ b1b2c-corto
Trampa J-full NRP1-FC-VEGF bajo
Y297A
Trampa L- NRP1-FC-Δ c-VEGF bajo -corto
Trampa K- NRP1-FC-Δb2 c-VEGF bajo-corto
Trampa S- NRP1-FC Δ b2-corto
Trampa U- NRP1-FC Δ b2 -VEGF bajo-corto
Trampa V- NRP1-FC Δb1 b2-corto

Figura 19D

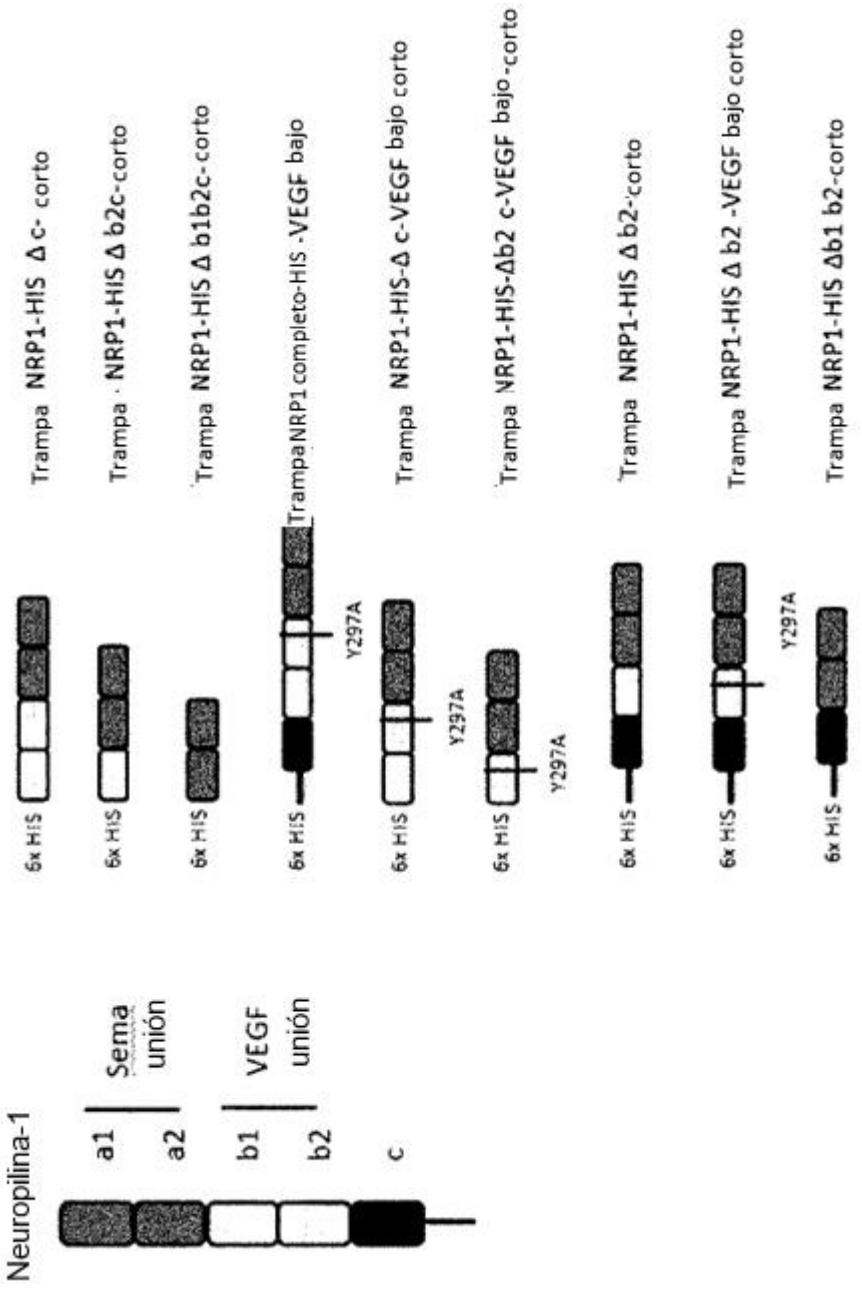

Neuropilina-1
a1
a2
b1
b2
c
Sema unión
VEGF unión
6x HIS
Trampa -NRP1 completo-HIS
Trampa NRP1-HIS Δ c- corto
Trampa NRP1-HIS Δ b2c-corto
Trampa NRP1-HIS Δ b1b2c-corto
TrampaNRP1 completo-HIS -VEGF bajo
Y297A
Trampa NRP1-HIS-Δ c-VEGF bajo corto
Trampa NRP1-HIS-Δb2 c-VEGF bajo -corto
Trampa NRP1-HIS Δ b2-corto
Trampa NRP1-HIS Δ b2 -VEGF bajo corto
Trampa NRP1-HIS Δb1 b2-corto

Figura 19E

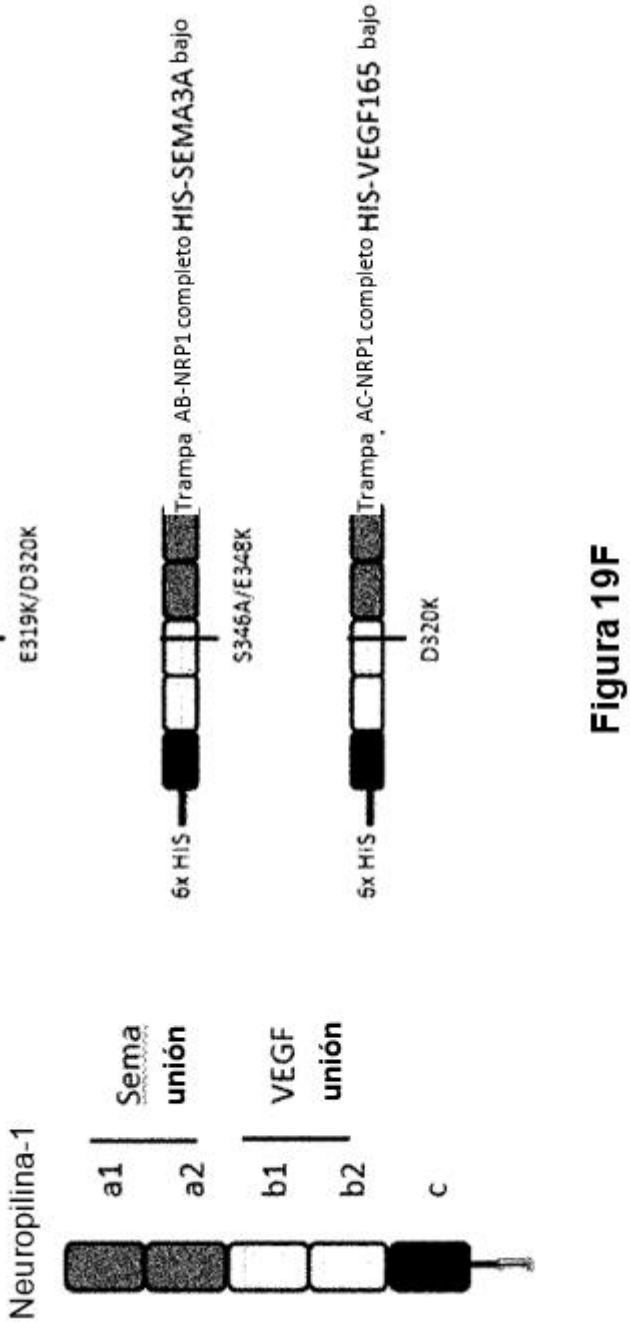

Trampa :Z-NRP1 completo -HIS-VEGF165 bajo
E319K/D320K
6x HIS
Trampa AB-NRP1 completo HIS-SEMA3A bajo
S346A/E348K
6x HIS
Trampa AC-NRP1 completo HIS-VEGF165 bajo
D320K
6x HIS
Neuropilina-1
a1
a2
b1
b2
c
Sema unión
VEGF unión

Figura 19F

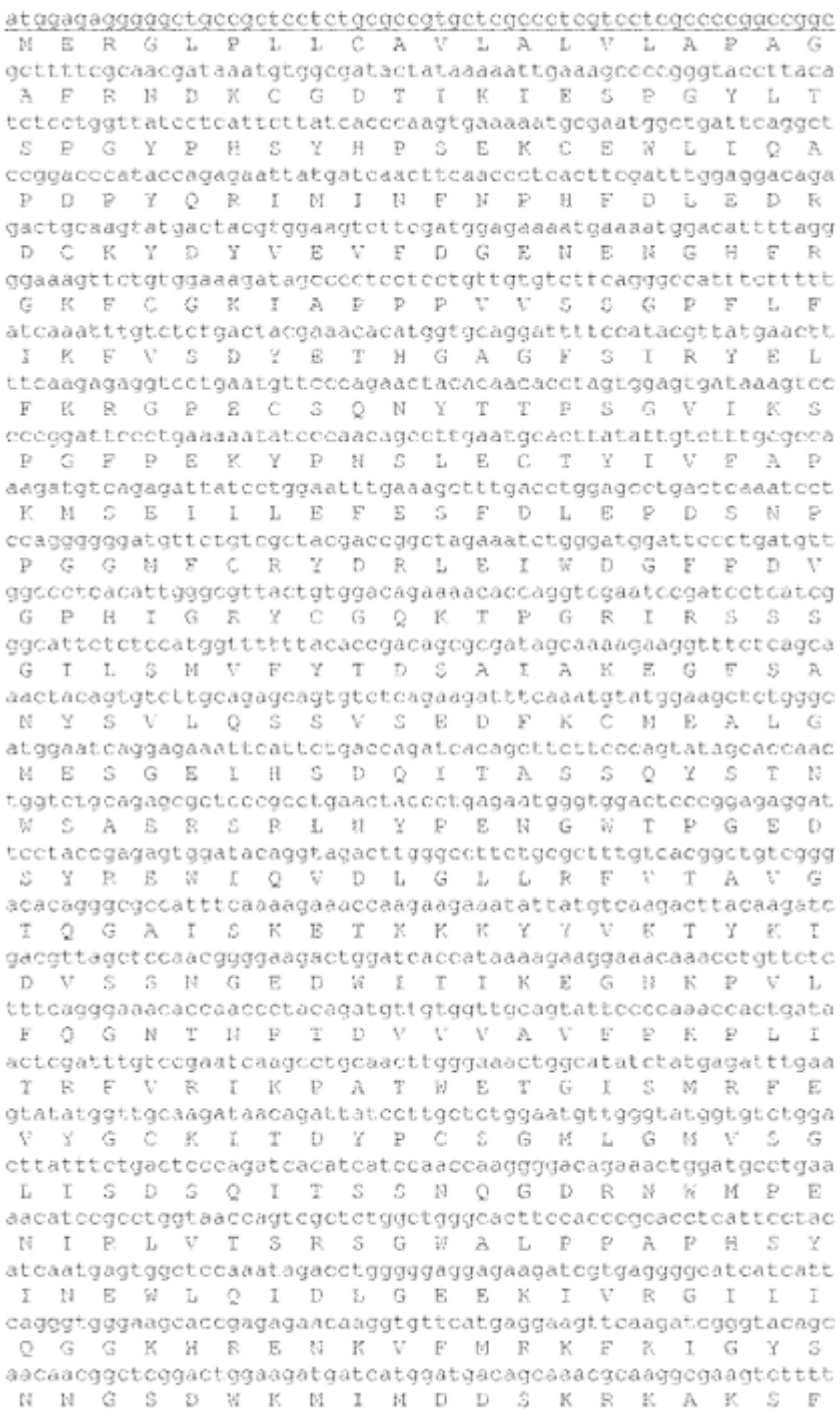


Figura 20A

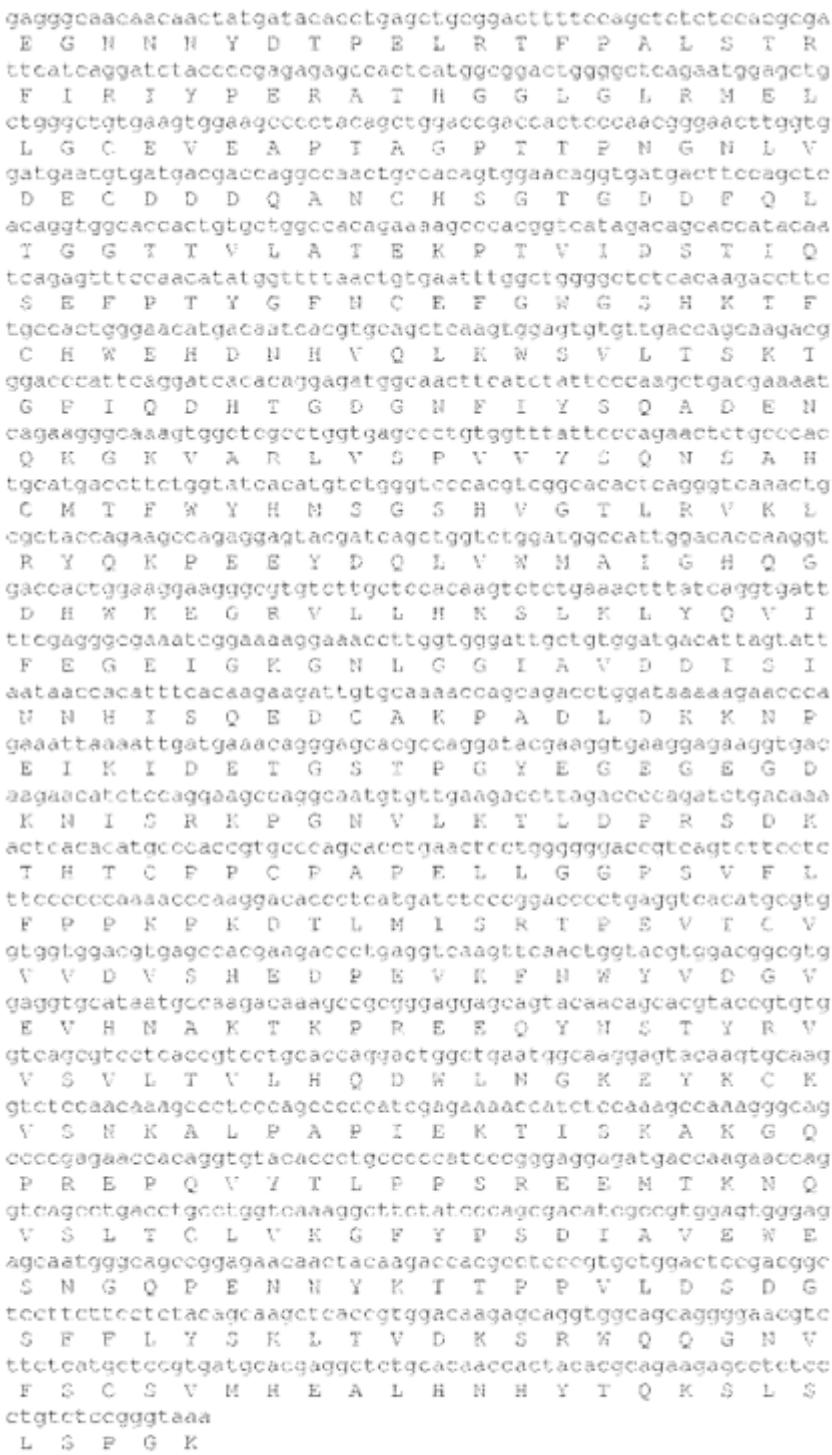


Figura 20A (continuación)

MERGLPLLCAVLALVLAPAGAFRNDKCGDTIKIESPGYLTSPGYPHSYHPSEKCEWLIQA
PDPYQRIMINFNPHFDLEDRDCKYDYVEVFDGENENGHFRGKFCGKIAPPPVVSSGPFLF
IKFVSDYETHGAGFSIRYELFKRGPECSQNYTTPSGVIKSPGFPEKYPNSLECTYIVFAP
KMSEIILEFESFDLEPDSNPPGGMFCRYDRLEIWDGFPDVGPHIGRYCGQKTPGRIRSSS
GILSMVFYTDSAIAKEGFSANYSVLQSSVSEDFKCMEALGMESGEIHSDQITASSQYSTN
WSAERSRLNYPENGWTPGEDSYREWIQVDLGLLRFVTAVGTQGAISKETKKKYYVKTYKI
DVSSNGEDWITIKEGNKPVLFQGNTNPTDVVVAVFPKPLITRFVRIKPATWETGISMRFE
VYGCKITDYPCSGMLGMVSGLISDSQITSSNQGDRNWMPENIRLVTSRSGWALPPAPHSY
INEWLQIDLGEEKIVRGIIIQGGKHRENKVFMRKFKIGYSNNGSDWKMIMDDSKRKAKSF
EGNNNYDTPELRTFPALSTRFIRIYPERATHGGLGLRMELLGCZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

Figura 20B

ATGGAGAGGGGGCTGCCGCTCCTCTGCGCCGTGCTCGCCCTCGTCCTCGCCCCGGCCGGCGCTTTTC
GCAACGATAAATGTGGCGATACTATAAAAATTGAAAGCCCCGGGTACCTTACATCTCCTGGTTATCC
TCATTCTTATCACCCAAGTGAAAAATGCGAATGGCTGATTCAGGCTCCGGACCCATACCAGAGAATT
ATGATCAACTTCAACCCTCACTTCGATTTGGAGGACAGAGACTGCAAGTATGACTACGTGGAAGTCT
TCGATGGAGAAAATGAAAATGGACATTTTAGGGGAAAGTTCTGTGGAAAGATAGCCCCTCCTCCTGT
TGTGTCTTCAGGGCCATTTCTTTTTATCAAATTTGTCTCTGACTACGAAACACATGGTGCAGGATTT
TCCATACGTTATGAACTTTTCAAGAGAGGTCCTGAATGTTCCCAGAACTACACAACACCTAGTGGAG
TGATAAAGTCCCCCGGATTCCCTGAAAAATATCCCAACAGCCTTGAATGCACTTATATTGTCTTTGC
GCCAAAGATGTCAGAGATTATCCTGGAATTTGAAAGCTTTGACCTGGAGCCTGACTCAAATCCTCCA
GGGGGGATGTTCTGTCGCTACGACCGGCTAGAAATCTGGGATGGATTCCCTGATGTTGGCCCTCACA
TTGGGCGTTACTGTGGACAGAAAACACCAGGTCGAATCCGATCCTCATCGGGCATTCTCTCCATGGT
TTTTTACACCGACAGCGCGATAGCAAAAGAAGGTTTCTCAGCAAACTACAGTGTCTTGCAGAGCAGT
GTCTCAGAAGATTTCAAATGTATGGAAGCTCTGGGCATGGAATCAGGAGAAATTCATTCTGACCAGA
TCACAGCTTCTTCCCAGTATAGCACCAACTGGTCTGCAGAGCGCTCCCGCCTGAACTACCCTGAGAA
TGGGTGGACTCCCGGAGAGGATTCCTACCGAGAGTGGATACAGGTAGACTTGGGCCTTCTGCGCTTT
GTCACGGCTGTCGGGACACAGGGCGCCATTTCAAAAGAAACCAAGAAGAAATATTATGTCAAGACTT
ACAAGATCGACGTTAGCTCCAACGGGGAAGACTGGATCACCATAAAAGAAGGAAACAAACCTGTTCT
CTTTCAGGGAAACACCAACCCTACAGATGTTGTGGTTGCAGTATTCCCCAAACCACTGATAACTCGA
TTTGTCCGAATCAAGCCTGCAACTTGGGAAACTGGCATATCTATGAGATTTGAAGTATATGGTTGCA
AGATAACAGATTATCCTTGCTCTGGAATGTTGGGTATGGTGTCTGGACTTATTTCTGACTCCCAGAT
CACATCATCCAACCAAGGGGACAGAAACTGGATGCCTGAAAACATCCGCCTGGTAACCAGTCGCTCT
GGCTGGGCACTTCCACCCGCACCTCATTCCTACATCAATGAGTGGCTCCAAATAGACCTGGGGGAGG
AGAAGATCGTGAGGGGCATCATCATTCAGGGTGGGAAGCACCGAGAGAACAAGGTGTTCATGAGGAA
GTTCAAGATCGGGTACAGCAACAACGGCTCGGACTGGAAGATGATCATGGATGACAGCAAACGCAAG
GCGAAGTCTTTTGAGGGCAACAACAACTATGATACACCTGAGCTGCGGACTTTTCCAGCTCTCTCCA
CGCGATTCATCAGGATCTACCCCGAGAGAGCCACTCATGGCGGACTGGGGCTCAGAATGGAGCTGCT
GGGCTGTNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNN

MERGLPLLCAVLALVLAPAGAFRNDKCGDTIKIESPGYLTSPGYPHSYHPSEKCEWLIQAPDPYQRI
MINFNPHFDLEDRDCKYDYVEVFDGENENGHFRGKFCGKIAPPPVVSSGPFLFIKFVSDYETHGAGF
SIRYELFKRGPECSQNYTTPSGVIKSPGFPEKYPNSLECTYIVFAPKMSEIILEFESFDLEPDSNPP
GGMFCRYDRLEIWDGFPDVGPHIGRYCGQKTPGRIRSSSGILSMVFYTDSAIAKEGFSANYSVLQSS
VSEDFKCMEALGMESGEIHSDQITASSQYSTNWSAERSRLNYPENGWTPGEDSYREWIQVDLGLLRF
VTAVGTQGAISKETKKKYYVKTYKIDVSSNGEDWITIKEGNKPVLFQGNTNPTDVVVAVFPKPLITR
FVRIKPATWETGISMRFEVYGCZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ



Figura 20E

MERGLPLLCAVLALVLAPAGAFRNDKCGDTIKIESPGYLTSPGYPHSYHPSEKCEWLIQAP
DPYQRIMINFNPHFDLEDRDCKYDYVEVFDGENENGHFRGKFCGKIAPPPVVSSGPFLFIK
FVSDYETHGAGFSIRYELFKRGPECSQNYTTPSGVIKSPGFPEKYPNSLECTYIVFAPKMS
EIILEFESFDLEPDSNPPGGMFCRYDRLEIWDGFPDVGPHIGRYCGQKTPGRIRSSSGILS
MVFYTDSAIAKEGFSANYSVLZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 20F

ATGGAGAGGGGGCTGCCGCTCCTCTGCGCCGTGCTCGCCCTCGTCCTCGCCCCGGCCGGCGCTTTTC
GCAACGATAAATGTGGCGATACTATAAAAATTGAAAGCCCCGGGTACCTTACATCTCCTGGTTATCC
TCATTCTTATCACCCAAGTGAAAAATGCGAATGGCTGATTCAGGCTCCGGACCCATACCAGAGAATT
ATGATCAACTTCAACCCTCACTTCGATTTGGAGGACAGAGACTGCAAGTATGACTACGTGGAAGTCT
TCGATGGAGAAAATGAAAATGGACATTTTAGGGGAAAGTTCTGTGGAAAGATAGCCCCTCCTCCTGT
TGTGTCTTCAGGGCCATTTCTTTTTATCAAATTTGTCTCTGACTACGAAACACATGGTGCAGGATTT
TCCATACGTTATGAACTTTTCAAGAGAGGTCCTGAATGTTCCCAGAACTACACAACACCTAGTGGAG
TGATAAAGTCCCCCGGATTCCCTGAAAAATATCCCAACAGCCTTGAATGCACTTATATTGTCTTTGC
GCCAAAGATGTCAGAGATTATCCTGGAATTTGAAAGCTTTGACCTGGAGCCTGACTCAAATCCTCCA
GGGGGGATGTTCTGTCGCTACGACCGGCTAGAAATCTGGGATGGATTCCCTGATGTTGGCCCTCACA
TTGGGCGTTACTGTGGACAGAAAACACCAGGTCGAATCCGATCCTCATCGGGCATTCTCTCCATGGT
TTTTTACACCGACAGCGCGATAGCAAAAGAAGGTTTCTCAGCAAACTACAGTGTCTTGNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN

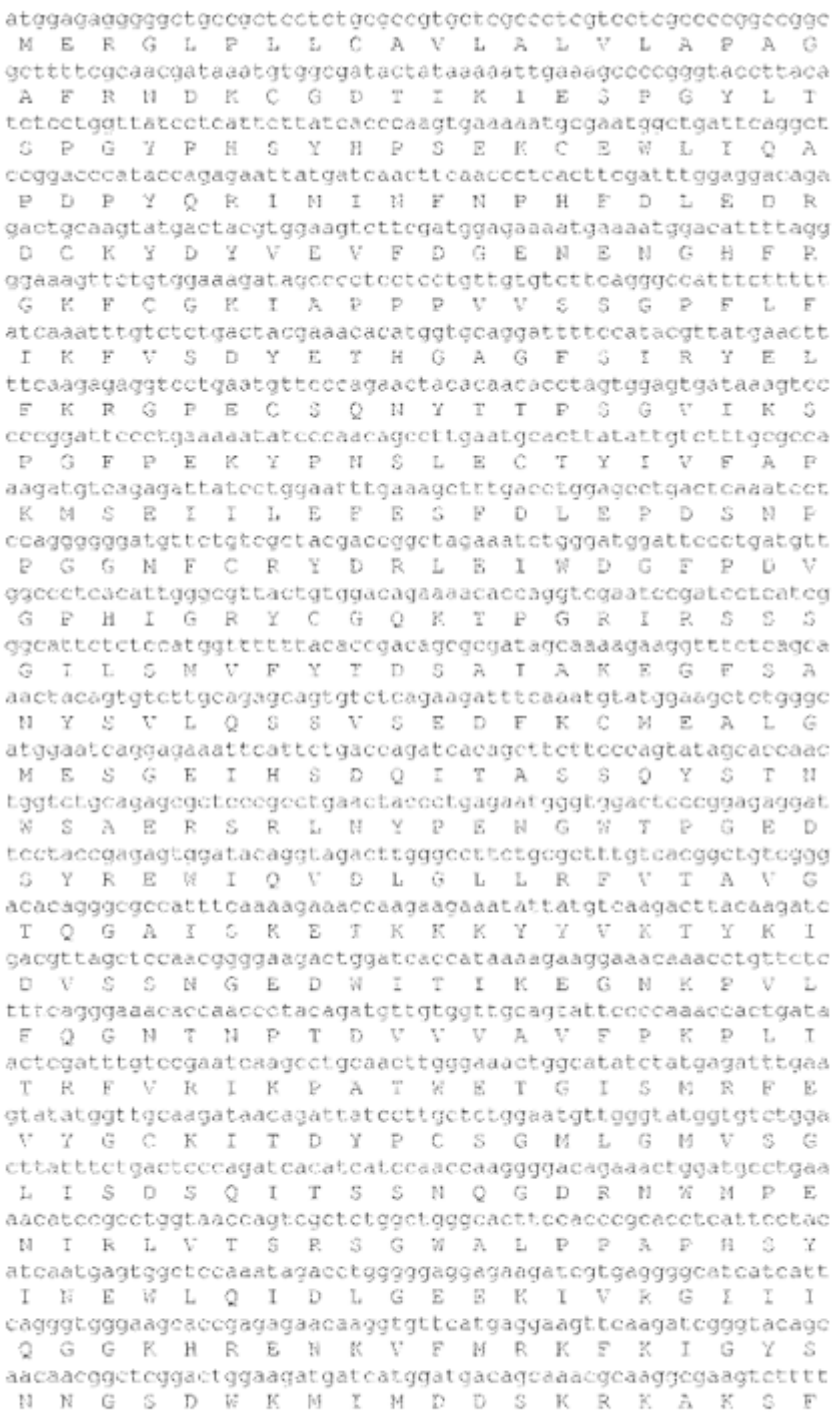


Figura 20H



Figura 20H (continuación)

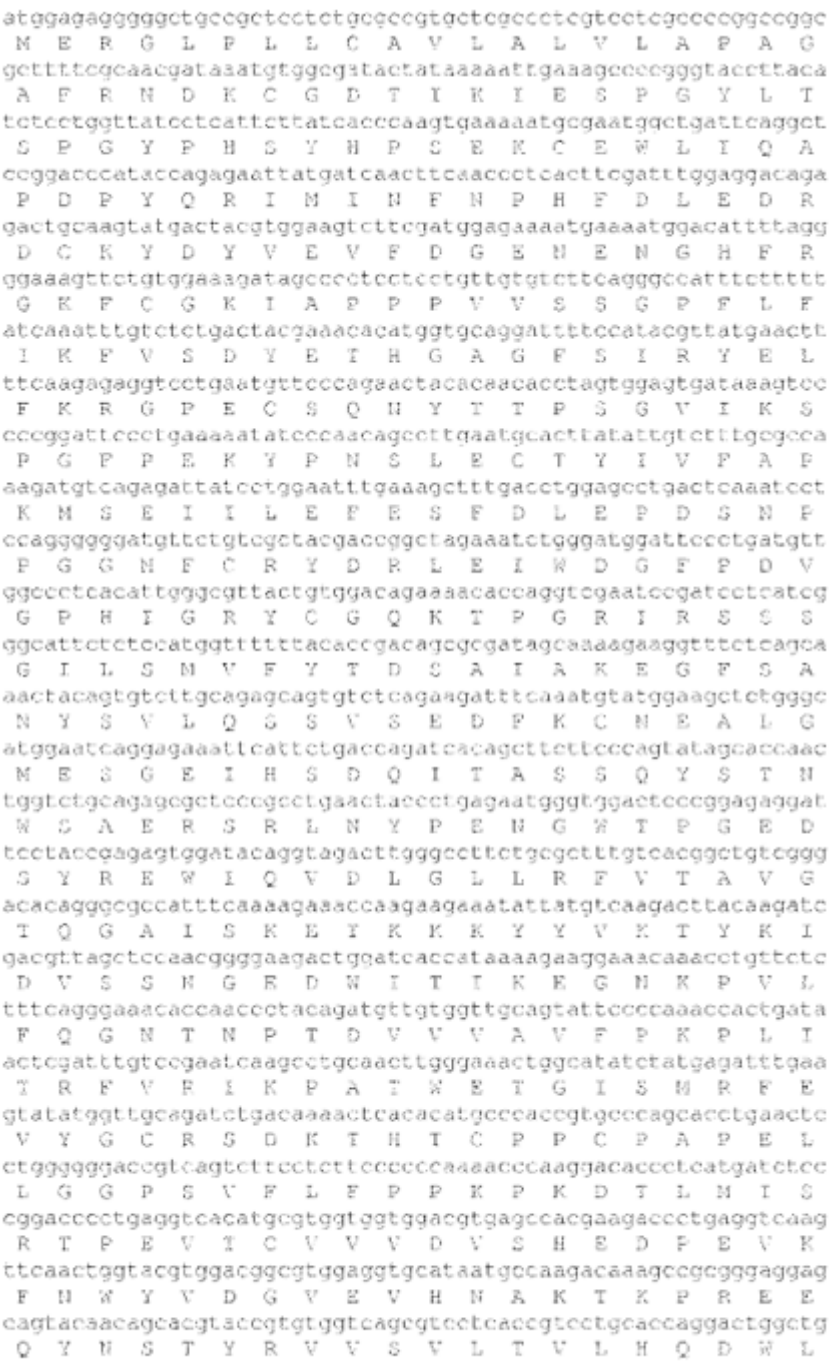


Figura 20I

```
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccccatcgagaaa
 N  G  K  E  Y  K  C  K  V  S  N  K  A  L  P  A  P  I  E  K
accatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccccatcc
 T  I  S  K  A  K  G  Q  P  R  E  P  Q  V  Y  T  L  P  P  S
cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccc
 R  E  E  M  T  K  N  Q  V  S  L  T  C  L  V  K  G  F  Y  P
agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacg
 S  D  I  A  V  E  W  E  S  N  G  Q  P  E  N  N  Y  K  T  T
cctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag
 P  P  V  L  D  S  D  G  S  F  F  L  Y  S  K  L  T  V  D  K
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcacgaggctctgcacaac
 S  R  W  Q  Q  G  N  V  F  S  C  S  V  M  H  E  A  L  H  N
cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
 H  Y  T  Q  K  S  L  S  L  S  P  G  K
```

Figura 20l (continuación)

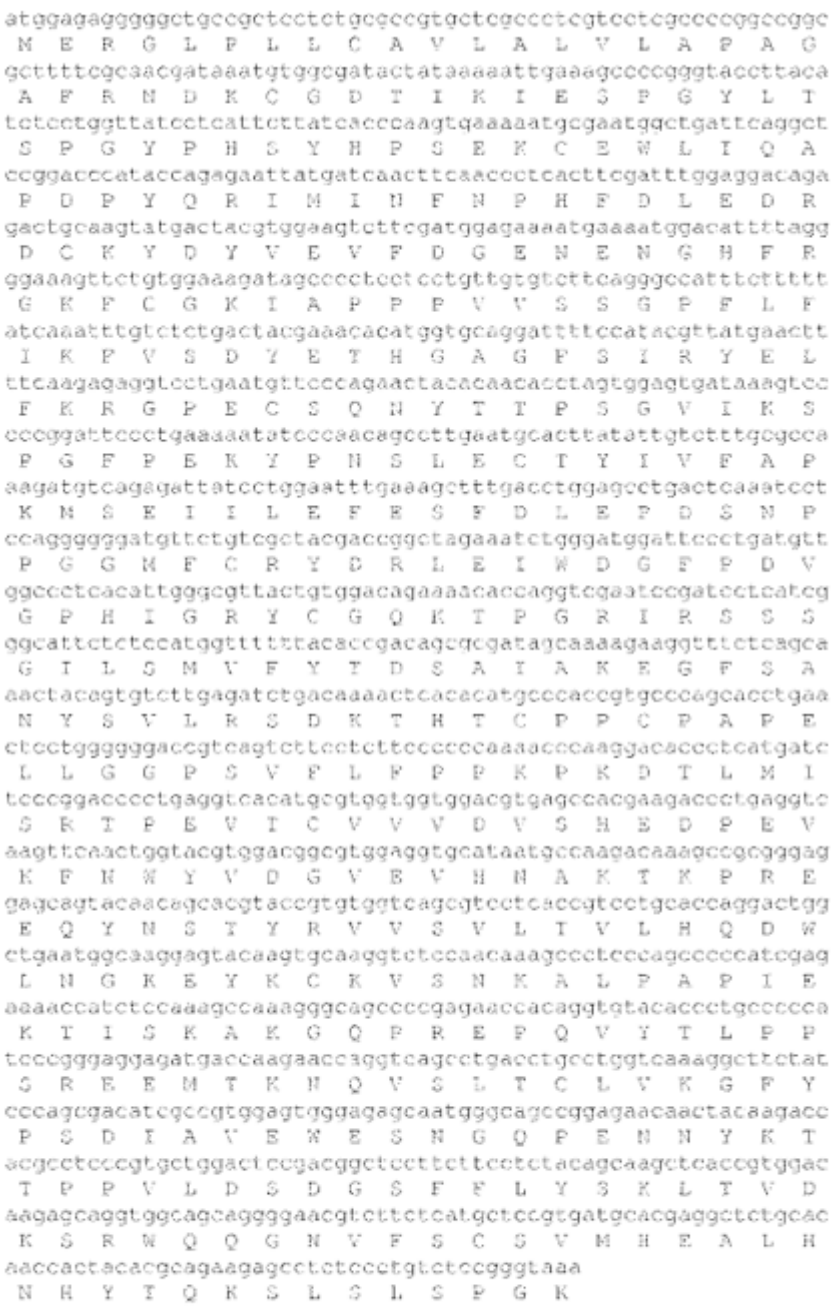

atggagaggggctgccgctcctctgccccgtgctcgccctcgtcctcgccccggccggc
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttcgcaacgataaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S P G Y L T
tctcctggttatcctcattcttatcacccaagtgaaaaatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggacccataccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacatttttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagttctgtggaaagatagccccctcctcctgttgtgtcttcagggccatttctttttt
G K F C G K I A P P P V V S S G P F L F
atcaaatttgtctctgactacgaaacacatggtgcaggattttccatacgttatgaacttt
I K P V S D Y E T H G A G P S I R Y E L
ttcaagaggaggtcctgaatgttcccagaactacacaacacctagtggagtgataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
cccggattccctgaaaaatatcccaacagccttgaatgcacttatattgtctttgcgcca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgtcagagattatcctggaatttgaaagctttgacctggagcctgactcaaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccaggggggatgttctgtcgctacgaccggctagaaatctgggatggattccctgatgtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggccctcacattgggcgttactgtggacagaaaacaccaggtcgaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcattctctccatggttttttacaccgacagcgcgatagcaaaagaaggtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgtcttgagatctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaa
N Y S V L R S D K T H T C P P C P A P E
ctcctgggggacgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatc
L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I
tcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtc
S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V
aagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag
K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E
gagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W
ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgag
L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E
aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccca
K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P
tcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y
cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc
P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T
acgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggac
T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D
aagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcacgaggctctgcac
K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H
aaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
N H Y T Q K S L S L S P G K

Figura 20J

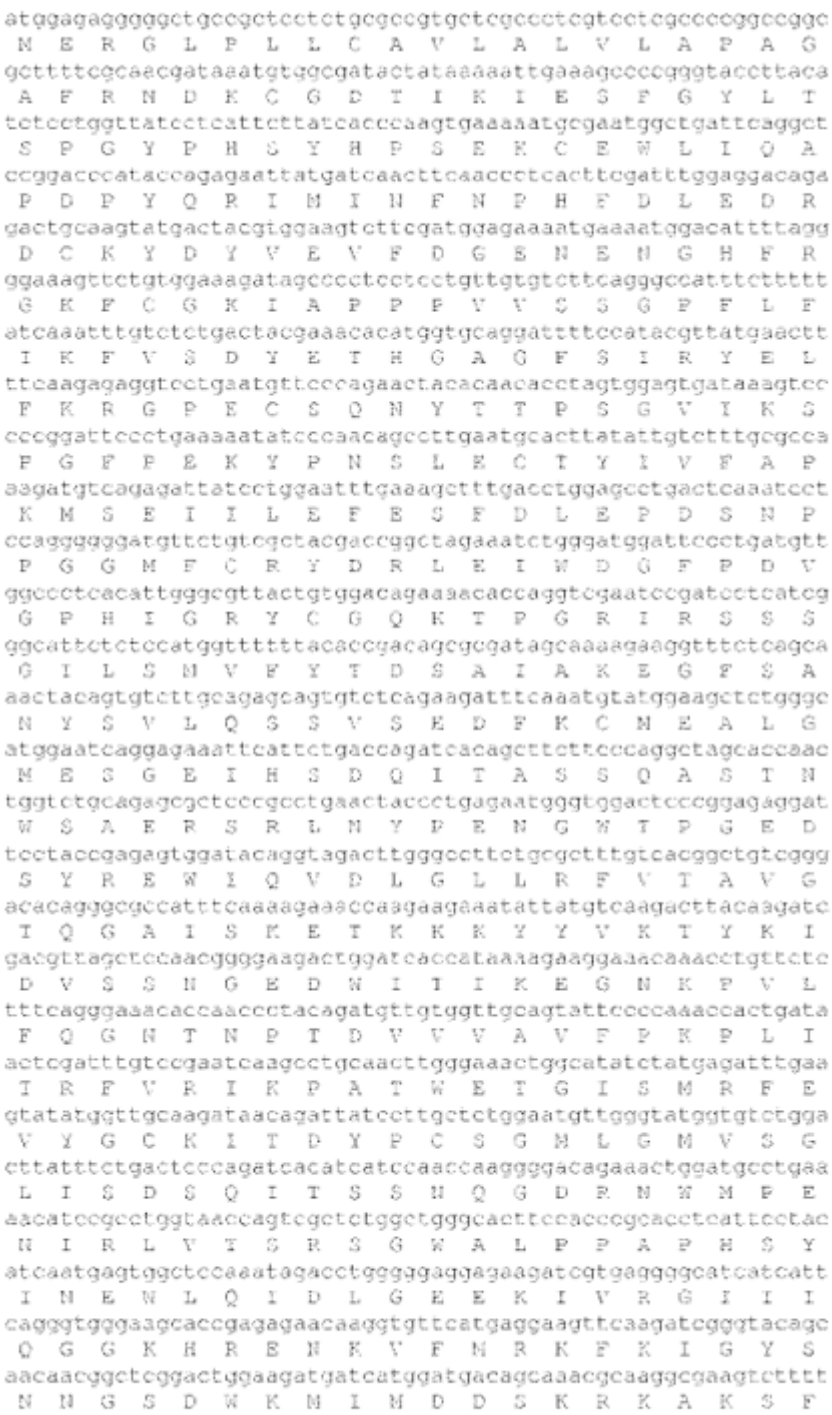

atggagaggggctgccgctcctctgcgccgtgctcgccctcgtcctcgccccggccggc
M E R G L P L L C A V L A L V L A P A G
gcttttcgcaacgataaatgtggcgatactataaaaattgaaagccccgggtaccttaca
A F R N D K C G D T I K I E S F G Y L T
tctcctggttatcctcattcttatcacccaagtgaaaaatgcgaatggctgattcaggct
S P G Y P H S Y H P S E K C E W L I Q A
ccggacccataccagagaattatgatcaacttcaaccctcacttcgatttggaggacaga
P D P Y Q R I M I N F N P H F D L E D R
gactgcaagtatgactacgtggaagtcttcgatggagaaaatgaaaatggacattttagg
D C K Y D Y V E V F D G E N E N G H F R
ggaaagttctgtggaaagatagccccttcctcctgttgtgtcttcagggccatttcttttt
G K F C G K I A P P F V V C S G P F L F
atcaaatttgtctctgactacgaaacacatggtgcaggattttccatacgttatgaactt
I K F V S D Y E T H G A G F S I R Y E L
ttcaagagaggtcctgaatgttcccagaactacacaacacctagtggagtgataaagtcc
F K R G P E C S Q N Y T T P S G V I K S
cccggattccctgaaaaatatcccaacagccttgaatgcacttatattgtctttgcgcca
P G F P E K Y P N S L E C T Y I V F A P
aagatgtcagagattatcctggaatttgaaagctttgacctggagcctgactcaaatcct
K M S E I I L E F E S F D L E P D S N P
ccagggggatgttctgtcgctacgaccggctagaaatctgggatggattccctgatgtt
P G G M F C R Y D R L E I W D G F P D V
ggccctcacattgggcgttactgtggacagaaaacaccaggtcgaatccgatcctcatcg
G P H I G R Y C G Q K T P G R I R S S S
ggcattctctccatggtttttacaccgacagcgcgatagcaaaagaaggtttctcagca
G I L S M V F Y T D S A I A K E G F S A
aactacagtgtcttgcagagcagtgtctcagaagatttcaaatgtatggaagctctgggc
N Y S V L Q S S V S E D F K C M E A L G
atggaatcaggagaaattcattctgaccagatcacagcttcttcccaggctagcaccaac
M E S G E I H S D Q I T A S S Q A S T N
tggtctgcagagcgctcccgcctgaactaccctgagaatgggtggactcccggagaggat
W S A E R S R L N Y P E N G W T P G E D
tcctaccgagagtggatacaggtagacttgggccttctgcgctttgtcacggctgtcggg
S Y R E W I Q V D L G L L R F V T A V G
acacagggcgccatttcaaaagaaaccaagaagaaatattatgtcaagacttacaagatc
T Q G A I S K E T K K K Y Y V K T Y K I
gacgttagctccaacgggaagactggatcaccataaaagaaggaaacaaacctgttctc
D V S S N G E D W I T I K E G N K P V L
tttcagggaaacaccaaccctacagatgttgtggttgcagtattccccaaaccactgata
F Q G N T N P T D V V V A V F P K P L I
actcgatttgtccgaatcaagcctgcaacttgggaaactggcatatctatgagatttgaa
T R F V R I K P A T W E T G I S M R F E
gtatatggttgcaagataacagattatccttgctctggaatgttgggtatggtgtctgga
V Y G C K I T D Y P C S G M L G M V S G
cttatttctgactcccagatcacatcatccaaccaagggacagaaactggatgcctgaa
L I S D S Q I T S S N Q G D R N W M P E
aacatccgcctggtaaccagtcgctctggctgggcacttccacccgcacctcattcctac
N I R L V T S R S G W A L P P A P H S Y
atcaatgagtggctccaaatagacctgggggaggagaagatcgtgaggggcatcatcatt
I N E W L Q I D L G E E K I V R G I I I
cagggtgggaagcaccgagagaacaaggtgttcatgaggaagttcaagatcgggtacagc
Q G G K H R E N K V F N R K F K I G Y S
aacaacggctcggactggaagatgatcatggatgacagcaaacgcaaggcgaagtctttt
N N G S D W K M I M D D S K R K A K S F

Figura 20K

gagggcaacaacaactatgatacacctgagctgcggacttttccagctctctccacgcga
E G N N N Y D T P E L R T F P A L S T R
ttcatcaggatctaccccgagagagccactcatggcggactgggctcagaatggagctg
F I R I Y P E R A T H G G L G L R M E L
ctgggctgtgaagtggaagcccctacagctggaccgaccactcccaacgggaacttggtg
L G C E V E A P T A G P T T P N G N L V
gatgaatgtgatgacgaccaggccaactgccacagtggaacaggtgatgacttccagctc
D E C D D D Q A N C H S G T G D D F Q L
acaggtggcaccactgtgctggccacagaaaagcccacggtcatagacagcaccatacaa
T G G T T V L A T E K P T V I D S T I Q
tcagagtttccaacatatggttttaactgtgaatttggctggggctctcacaagaccttc
S E F P T Y G F N C E F G W G S H K T F
tgccactgggaacatgacaatcacgtgcagctcaagtggagtgtgttgaccagcaagacg
C H W E H D N H V Q L K W S V L T S K T
ggacccattcaggatcacacaggagatggcaacttcatctattcccaagctgacgaaaat
G P I Q D H T G D G N F I Y S Q A D E N
cagaagggcaaagtggctcgcctggtgagccctgtggtttattcccagaactctgcccac
Q K G K V A R L V S P V V Y S Q N S A H
tgcatgaccttctggtatcacatgtctgggtcccacgtcggcacactcagggtcaaactg
C M T F W Y H M S G S H V G T L R V K L
cgctaccagaagccagaggagtacgatcagctggtctggatggccattggacaccaaggt
R Y Q K P E E Y D Q L V W M A I G H Q G
gaccactggaaggaagggcgtgtcttgctccacaagtctctgaaactttatcaggtgatt
D H W K E G R V L L H K S L K L Y Q V I
ttcgagggcgaaatcggaaaaggaaaccttggtgggattgctgtggatgacattagtatt
F E G E I G K G N L G G I A V D D I S I
aataaccacatttcacaagaagattgtgcaaaaccagcagacctggataaaaagaacccca
N N H I S Q E D C A K P A D L D K K N P
gaaattaaaattgatgaaacagggagcacgccaggatacgaaggtgaaggagaaggtgac
E I K I D E T G S T P G Y E G E G E G D
aagaacatctccaggaagccaggcaatgtgttgaagaccttagaccccagatctgacaaa
K N I S R K P G N V L K T L D P R S D K
actcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctc
T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L
ttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtg
F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V
gtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V
gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtg
E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V
gtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaag
V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K
gtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag
V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q
ccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccag
P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q
gtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggag
V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc
S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G
tccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtc
S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V
ttctcatgctccgtgatgcacgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc
F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S
ctgtctccgggtaaa
L S P G K

Figura 20K (continuación)

MERGLPLLCAVLALVLAPAGAFRNDKCGDTIKIESPGYLTSPGYPHSYHPSEKCEWLIQAP
DPYQRIMINFNPHFDLEDRDCKYDYVEVFDGENENGHFRGKFCGKIAPPPVVSSGPFLFIK
FVSDYETHGAGFSIRYELFKRGPECSQNYTTPSGVIKSPGFPEKYPNSLECTYIVFAPKMS
EIILEFESFDLEPDSNPPGGMFCRYDRLEIWDGFPDVGPHIGRYCGQKTPGRIRSSSGILS
MVFYTDSAIAKEGFSANYSVLQSSVSEDFKCMEALGMESGEIHSDQITASSQASTNWSAE
RSRLNYPENGWTPGEDSYREWIQVDLGLLRFVTAVGTQGAISKETKKKYYVKTYKIDVSS
NGEDWITIKEGNKPVLFQGNTNPTDVVVAVFPKPLITRFVRIKPATWETGISMRFEVYGCKI
TDYPCSGMLGMVSGLISDSQITSSNQGDRNWMPENIRLVTSRSGWALPPAPHSYINEWL
QIDLGEEKIVRGIIIQGGKHRENKVFMRKFKIGYSNNGSDWKMIMDDSKRKAKSFEGNNNY
DTPELRTFPALSTRFIRIYPERATHGGLGLRMELLGCZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 20L

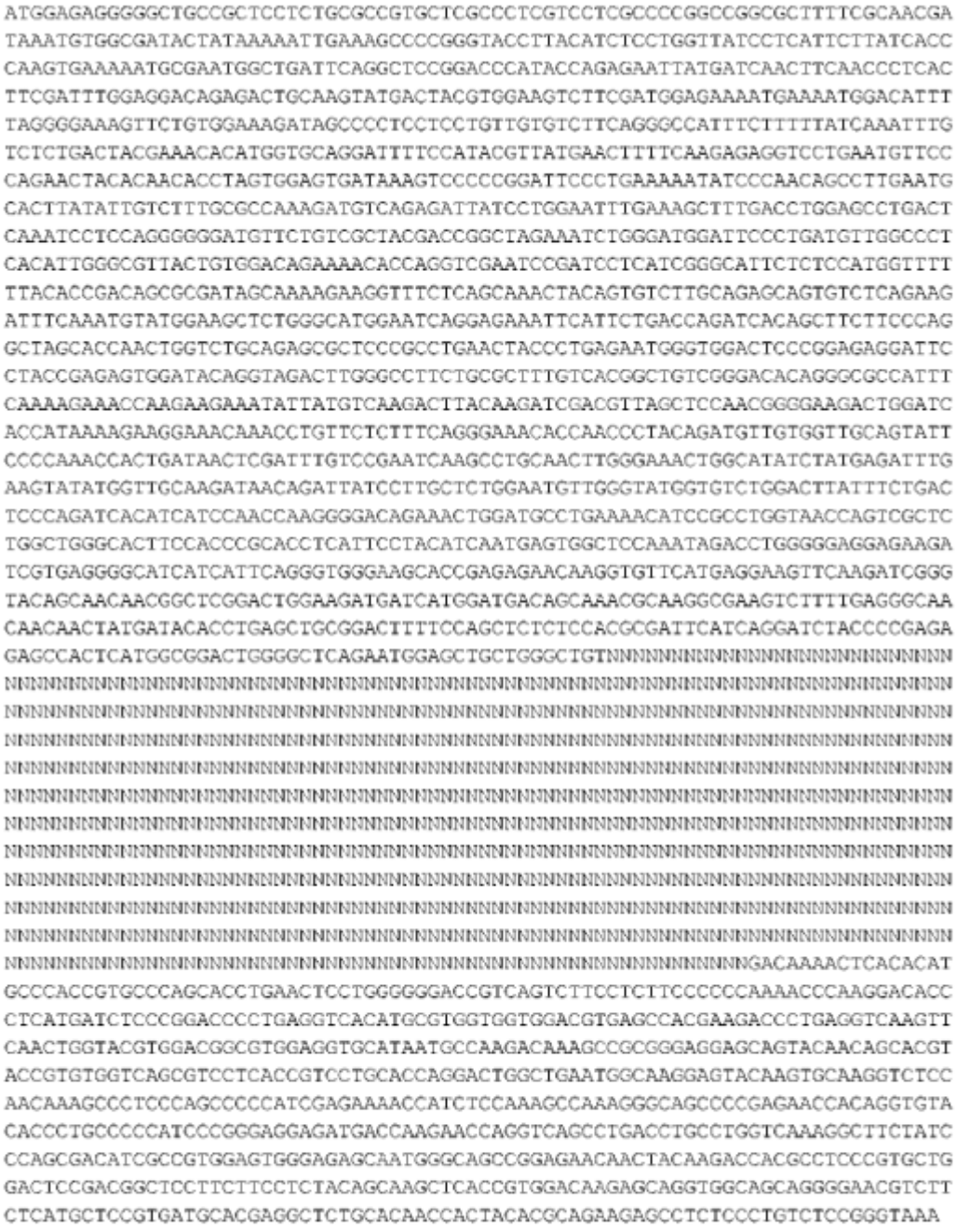


Figura 20M

MERGLPLLCAVLALVLAPAGAFRNDKCGDTIKIESPGYLTSPGYPHSYHPSEKCEWLIQA
PDPYQRIMINFNPHFDLEDRDCKYDYVEVFDGENENGHFRGKFCGKIAPPPVVSSGPFLF
IKFVSDYETHGAGFSIRYELFKRGPECSQNYTTPSGVIKSPGFPEKYPNSLECTYIVFAP
KMSEIILEFESFDLEPDSNPPGGMFCRYDRLEIWDGFPDVGPHIGRYCGQKTPGRIRSSS
GILSMVFYTDSAIAKEGFSANYSVLQSSVSEDFKCMEALGMESGEIHSDQITASSQASTN
WSAERSRLNYPENGWTPGEDSYREWIQVDLGLLRFVTAVGTQGAISKETKKKYYVKTYKI
DVSSNGEDWITIKEGNKPVLFQGNTNPTDVVVAVFPKPLITRFVRIKPATWETGISMRFE
VYGCZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZZ
ZZZZZZZZZZZZZZZZZZDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

Figura 20N

ATGGAGAGGGGGCTGCCGCTCCTCTGCGCCGTGCTCGCCCTCGTCCTCGCCCCGGCCGGCGCTTTTC
GCAACGATAAATGTGGCGATACTATAAAAATTGAAAGCCCCGGGTACCTTACATCTCCTGGTTATCC
TCATTCTTATCACCCAAGTGAAAAATGCGAATGGCTGATTCAGGCTCCGGACCCATACCAGAGAATT
ATGATCAACTTCAACCCTCACTTCGATTTGGAGGACAGAGACTGCAAGTATGACTACGTGGAAGTCT
TCGATGGAGAAAATGAAAATGGACATTTTAGGGGAAAGTTCTGTGGAAAGATAGCCCCTCCTCCTGT
TGTGTCTTCAGGGCCATTTCTTTTTATCAAATTTGTCTCTGACTACGAAACACATGGTGCAGGATTT
TCCATACGTTATGAACTTTTCAAGAGAGGTCCTGAATGTTCCCAGAACTACACAACACCTAGTGGAG
TGATAAAGTCCCCCGGATTCCCTGAAAAATATCCCAACAGCCTTGAATGCACTTATATTGTCTTTGC
GCCAAAGATGTCAGAGATTATCCTGGAATTTGAAAGCTTTGACCTGGAGCCTGACTCAAATCCTCCA
GGGGGGATGTTCTGTCGCTACGACCGGCTAGAAATCTGGGATGGATTCCCTGATGTTGGCCCTCACA
TTGGGCGTTACTGTGGACAGAAAACACCAGGTCGAATCCGATCCTCATCGGGCATTCTCTCCATGGT
TTTTTACACCGACAGCGCGATAGCAAAAGAAGGTTTCTCAGCAAACTACAGTGTCTTGCAGAGCAGT
GTCTCAGAAGATTTCAAATGTATGGAAGCTCTGGGCATGGAATCAGGAGAAATTCATTCTGACCAGA
TCACAGCTTCTTCCCAGGCTAGCACCAACTGGTCTGCAGAGCGCTCCCGCCTGAACTACCCTGAGAA
TGGGTGGACTCCCGGAGAGGATTCCTACCGAGAGTGGATACAGGTAGACTTGGGCCTTCTGCGCTTT
GTCACGGCTGTCGGGACACAGGGCGCCATTTCAAAAGAAACCAAGAAGAAATATTATGTCAAGACTT
ACAAGATCGACGTTAGCTCCAACGGGGAAGACTGGATCACCATAAAAGAAGGAAACAAACCTGTTCT
CTTTCAGGGAAACACCAACCCTACAGATGTTGTGGTTGCAGTATTCCCCAAACCACTGATAACTCGA
TTTGTCCGAATCAAGCCTGCAACTTGGGAAACTGGCATATCTATGAGATTTGAAGTATATGGTTGCN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN

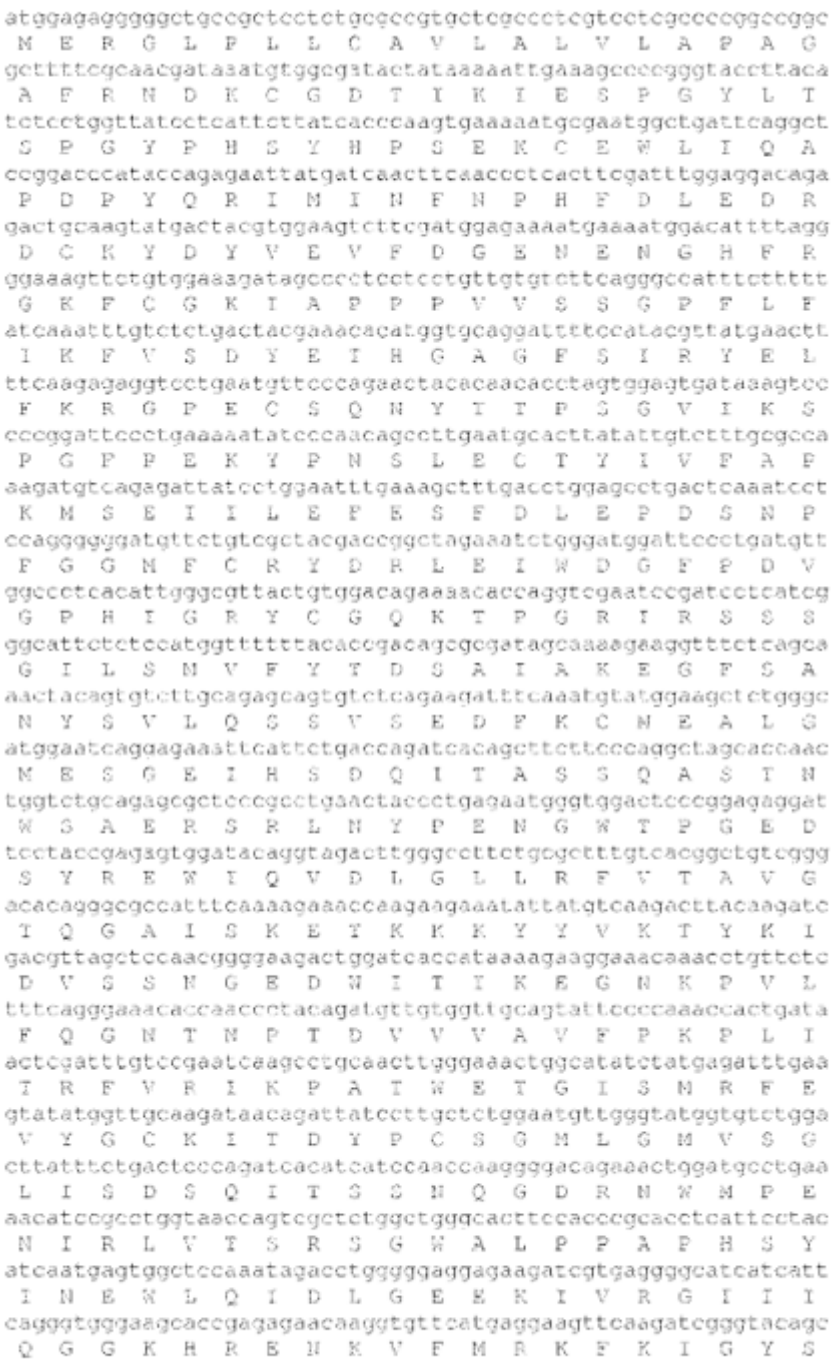


Figura 20P



Figura 20P (continuación)

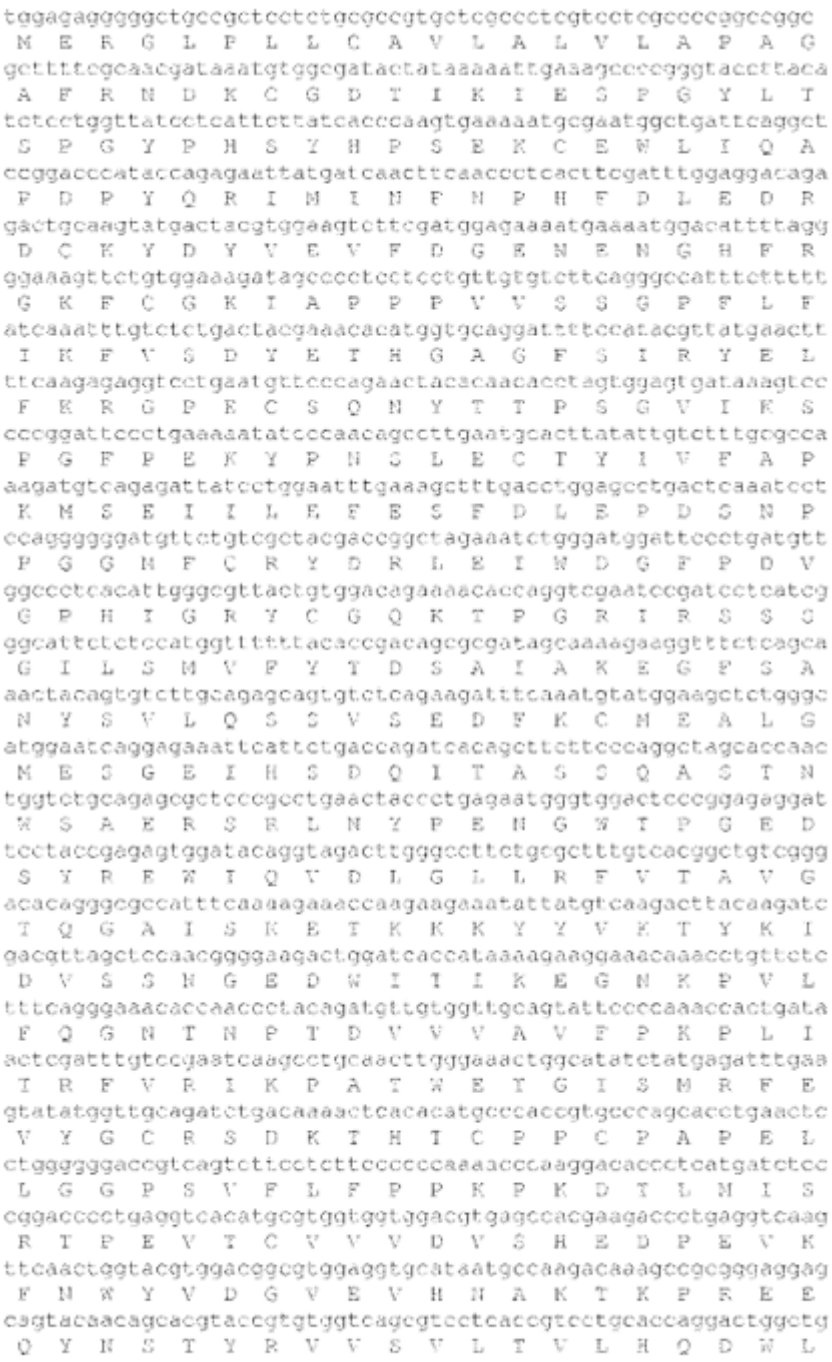


Figura 20Q

```
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccccatcgagaaa
 N  G  K  E  Y  K  C  K  V  S  N  K  A  L  P  A  P  I  E  K
accatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccccatcc
 T  I  S  K  A  K  G  Q  P  R  E  P  Q  V  Y  T  L  P  P  S
cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccc
 R  E  E  M  T  K  N  Q  V  S  L  T  C  L  V  K  G  F  Y  P
agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacg
 S  D  I  A  V  E  W  E  S  N  G  Q  P  E  N  N  Y  K  T  T
cctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag
 P  P  V  L  D  S  D  G  S  F  F  L  Y  S  K  L  T  V  D  K
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcacgaggctctgcacaac
 S  R  W  Q  Q  G  N  V  F  S  C  S  V  M  H  E  A  L  H  N
cactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
 H  Y  T  Q  K  S  L  S  L  S  P  G  K
```

Figura 20Q (continuación)

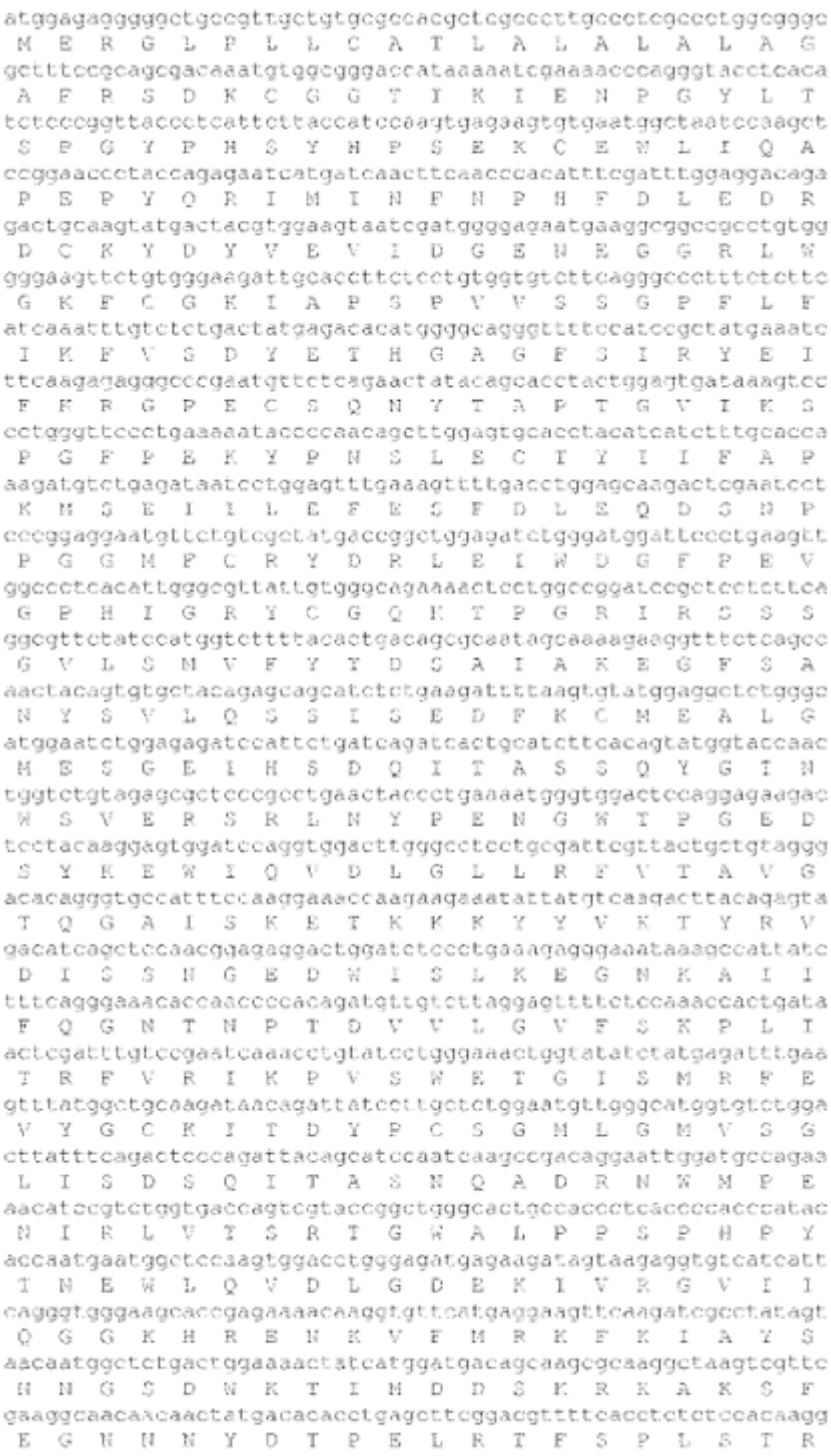


Figura 20R

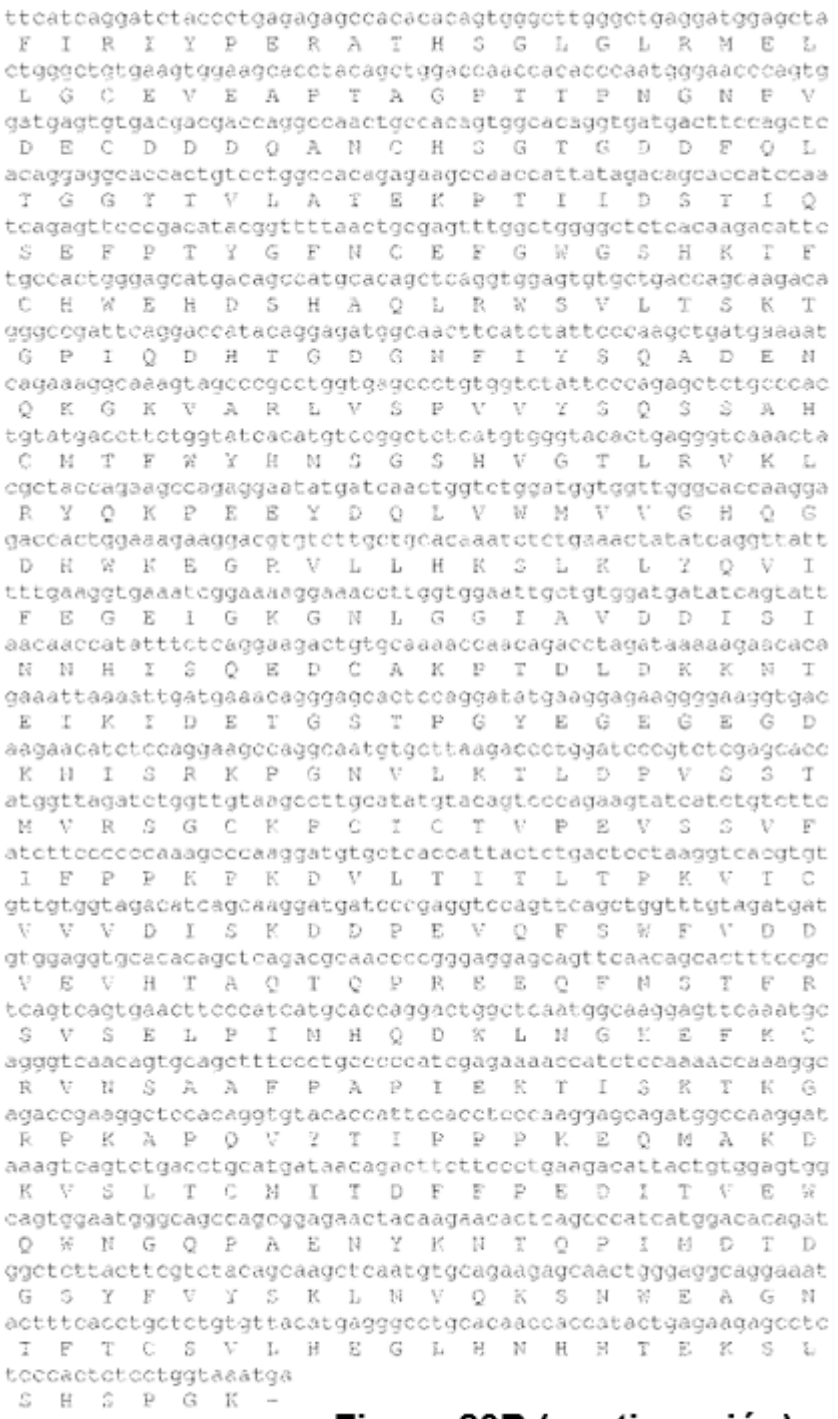


Figura 20R (continuación)

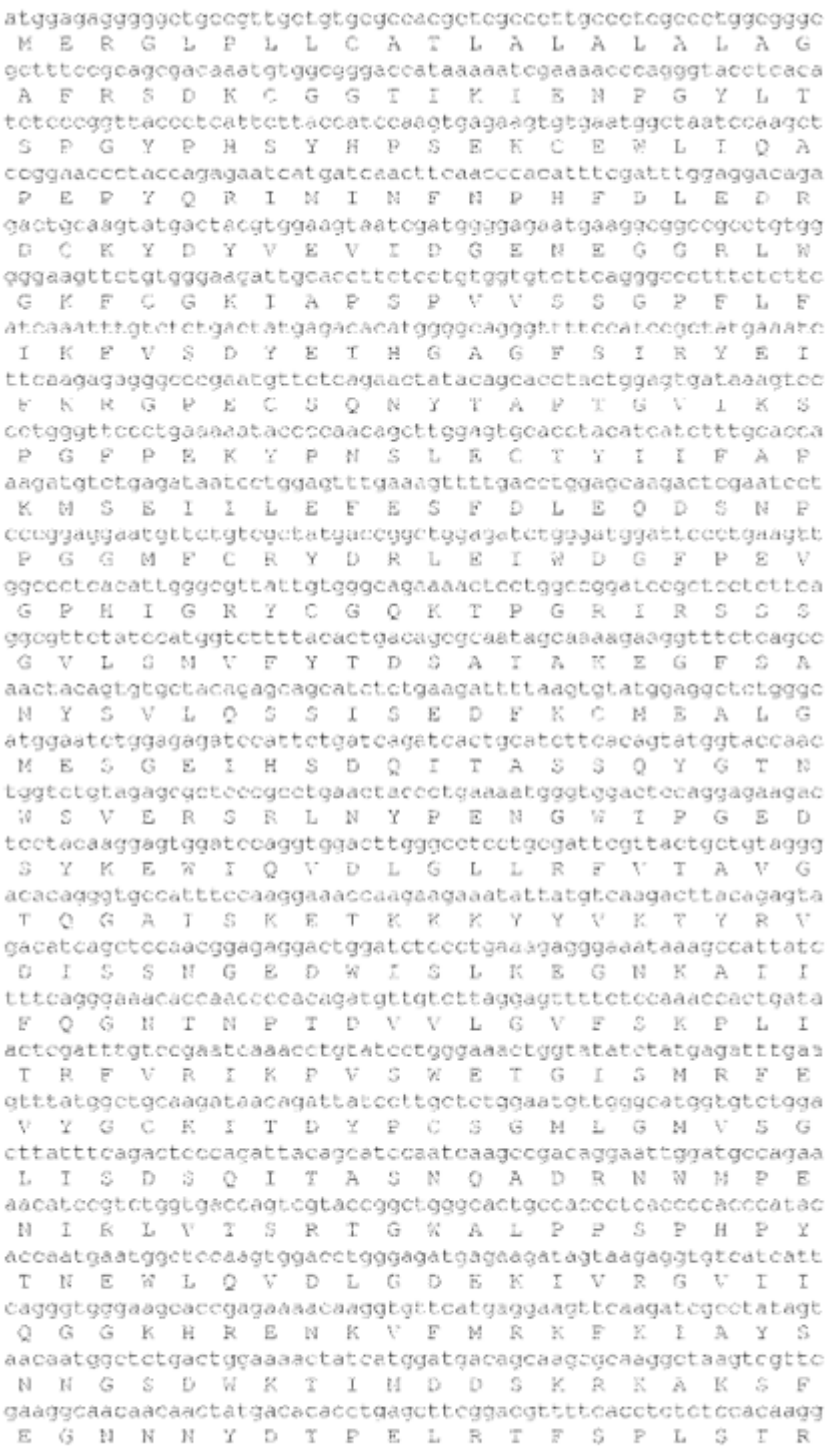


Figura 20S

ttcatcaggatctaccctgagagagccacacacagtgggcttgggctgaggatggagcta
F I R I Y P E R A T H S G L G L R M E L
ctgggctgtgtctcgagcaccatggttagatctggttgtaagccttgcatatgtacagtc
L G C V S S T M V R S G C K P C I C T V
ccagaagtatcatctgtcttcatcttcccccaaagcccaaggatgtgctcaccattact
P E V S S V F I F P P K P K D V L T I T
ctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccag
L T P K V T C V V V D I S K D D P E V Q
ttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaacccccgggaggag
F S W F V D D V E V H T A Q T Q P R E E
cagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctc
Q F N S T F R S V S E L P I M H Q D W L
aatggcaaggagttcaaatgcagggtcaacagtgcagctttccctgccccatcgagaaa
N G K E F K C R V N S A A F P A P I E K
accatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctccc
T I S K T K G R P K A P Q V Y T I P P P
aaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttcctt
K E Q M A K D K V S L T C M I T D F F P
gaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacact
E D I T V E W Q W N G Q P A E N Y K N T
cagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaag
Q P I M D T D G S Y F V Y S K L N V Q K
agcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaac
S N W E A G N T F T C S V L H E G L H N
caccatactgagaagagcctctcccactctcctggtaaatga
H H T E K S L S H S P G K -

Figura 20S (continuación)

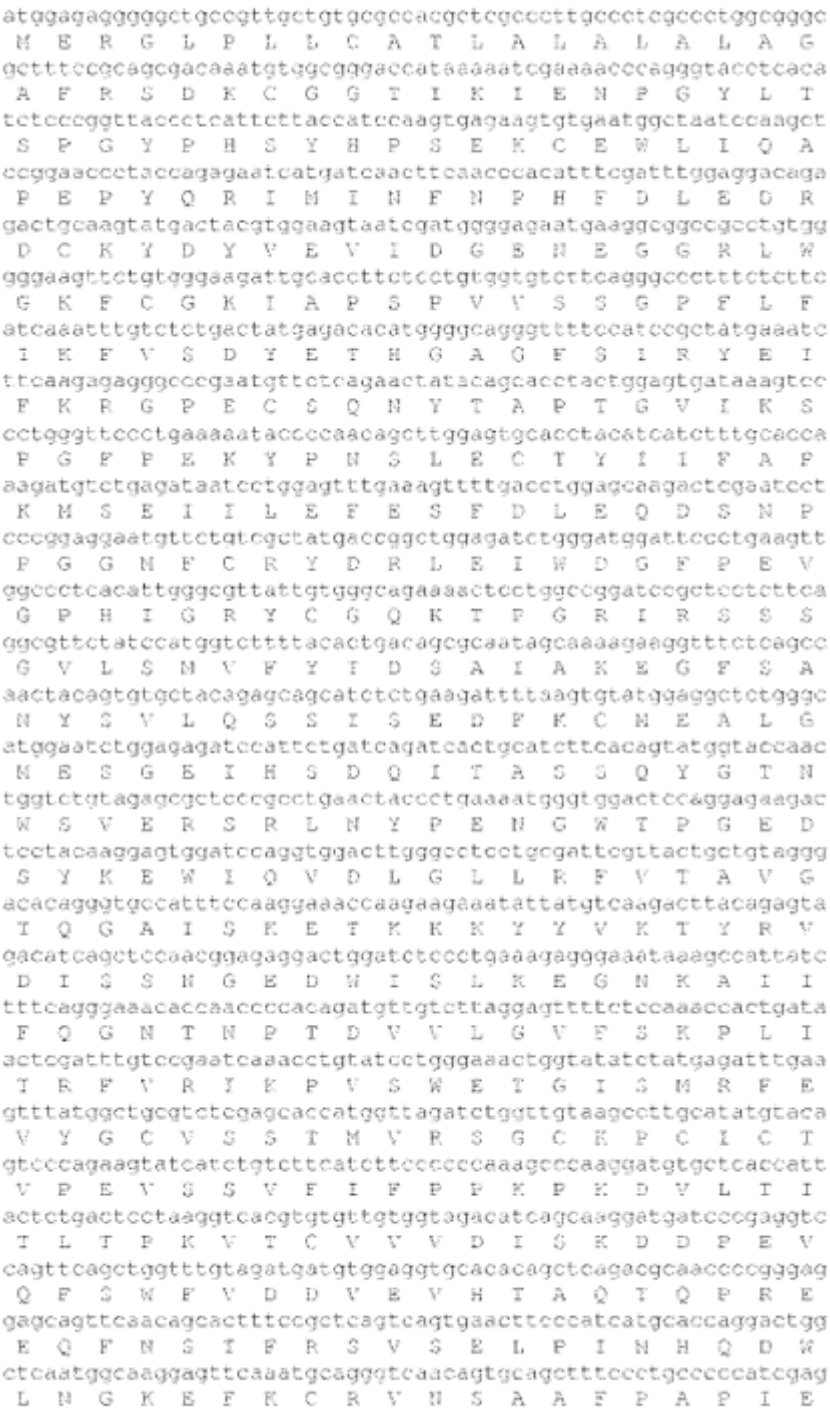


Figura 20T

```
aaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacct
 K  T  I  S  K  T  K  G  R  P  K  A  P  Q  V  Y  T  I  P  P
cccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttc
 P  K  E  Q  M  A  K  D  K  V  S  L  T  C  M  I  T  D  F  F
cctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaac
 P  E  D  I  T  V  E  W  Q  W  N  G  Q  P  A  E  N  Y  K  N
actcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcag
 T  Q  P  I  M  D  T  D  G  S  Y  F  V  Y  S  K  L  N  V  Q
aagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcac
 K  S  N  W  E  A  G  N  T  F  T  C  S  V  L  H  E  G  L  H
aaccaccatactgagaagagcctctcccactctcctggtaaatga
 N  H  H  T  E  K  S  L  S  H  S  P  G  K  *
```

Figura 20T (continuación)

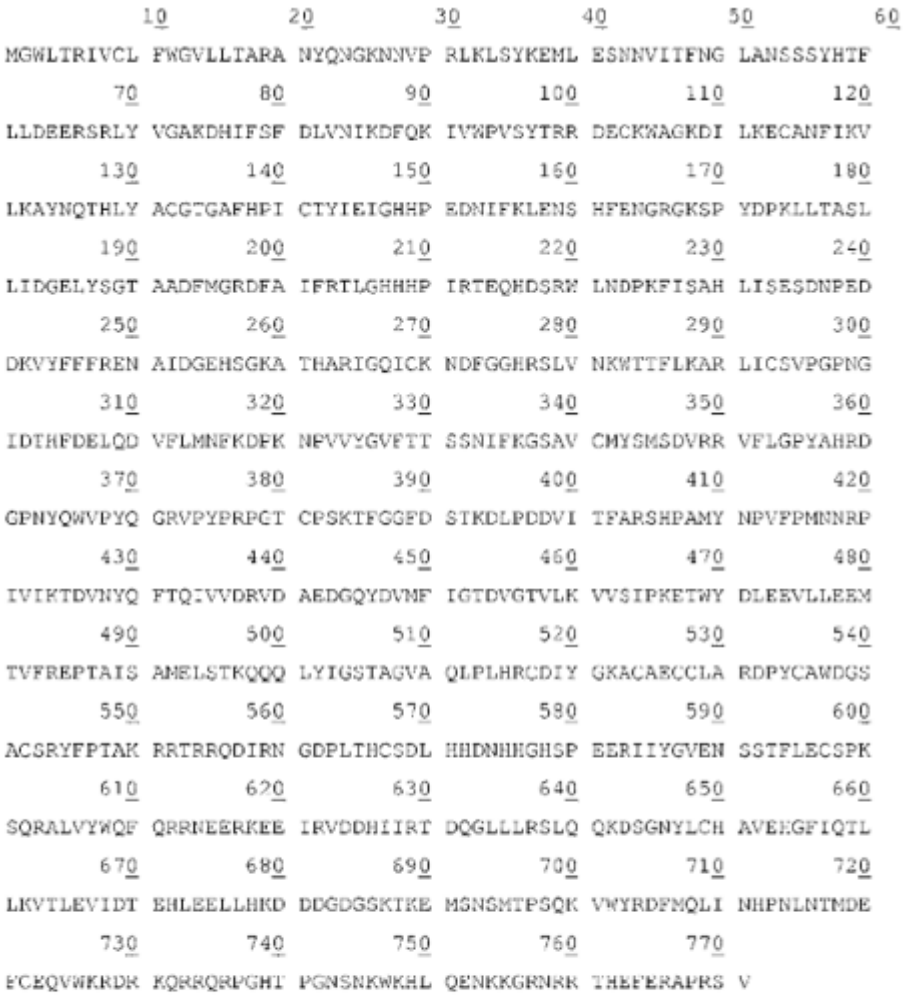

10 20 30 40 50 60
MGWLTRIVCL FWGVLLTARA NYQNGKNNVP RLKLSYKEML ESNNVITFNG LANSSSYHTF
70 80 90 100 110 120
LLDEERSRLY VGAKDHIFSF DLVNIKDFQK IVWPVSYTRR DECKWAGKDI LKECANFIKV
130 140 150 160 170 180
LKAYNQTHLY ACGTGAFHPI CTYIEIGHHP EDNIFKLENS HFENGRGKSP YDPKLLTASL
190 200 210 220 230 240
LIDGELYSGT AADFMGRDFA IFRTLGHHHP IRTEQHDSRW LNDPKFISAH LISESDNPED
250 260 270 280 290 300
DKVYFFFREN AIDGEHSGKA THARIGQICK NDFGGHRSLV NKWTTFLKAR LICSVPGPNG
310 320 330 340 350 360
IDTHFDELQD VFLMNFKDFK NPVVYGVFTT SSNIFKGSAV CMYSMSDVRR VFLGPYAHRD
370 380 390 400 410 420
GPNYQWVPYQ GRVPYPRPGT CPSKTFGGFD STKDLPDDVI TFARSHPAMY NPVFPMNNRP
430 440 450 460 470 480
IVIKTDVNYQ FTQIVVDRVD AEDGQYDVMF IGTDVGTVLK VVSIPKETWY DLEEVLLEEM
490 500 510 520 530 540
TVFREPTAIS AMELSTKQQQ LYIGSTAGVA QLPLHRCDIY GKACAECCLA RDPYCAWDGS
550 560 570 580 590 600
ACSRYFPTAK RRTRRQDIRN GDPLTHCSDL HHDNHHGHSP EERIIYGVEN SSTFLECSPK
610 620 630 640 650 660
SQRALVYWQF QRRNEERKEE IRVDDHIIRT DQGLLLRSLQ QKDSGNYLCH AVEHGFIQTL
670 680 690 700 710 720
LKVTLEVIDT EHLEELLHKD DDGDGSKTKE MGNSMTPSQK VWYRDFMQLI NHPNLNTMDE
730 740 750 760 770
FCEQVWKRDR KQRRQRPGHT PGNSNKWKHL QENKKGRNRK THEFERAPRS V

Figura 21

```
1   merglpllca vlalvlapag afrndkcgdt ikiespgylt spgyphsyhp sekcewliqa  a1
61  pdpyqrimin fnphfdledr dckydyvevf dgenenghfr gkfcgkiapp pvvssgpflf
121 ikfvsdyeth gagfsiryei fkrgpecsqn yttpsgviks pgfpekypns lectyivfap
181 kmseiilefe sfdlepdsnp pggmfcrydr leiwdgfpdv gphigrycgq ktpgrirsss  a2
241 gilsmvfytd saiakegfsa nysvlqssvs edfkcmealg mesgeihsdq itassqystn
301 wsaersrlny pengwtpged syrewiqvdl gllrfvtavg tqgaisketk kkyyvktyki  b1
361 dvssngedwi tikegnkpvl fqgntnptdv vvavfpkpli trfvrikpat wetgismrfe
421 vygckitdyp csgmlgmvsg lisdsqitss nqgdrnwmpe nirlvtsrsg walppaphsy  b2
481 inewiqidlg eekivrgiii qggkhrenkv fmrkfkigys nngsdwkmim ddskrkaksf
541 egnnnydtpe lrtfpalstr firiyperat hgglglrmel lgceveggtt vlatekptvi  c
601 dstiqsgik
```

Figura 22

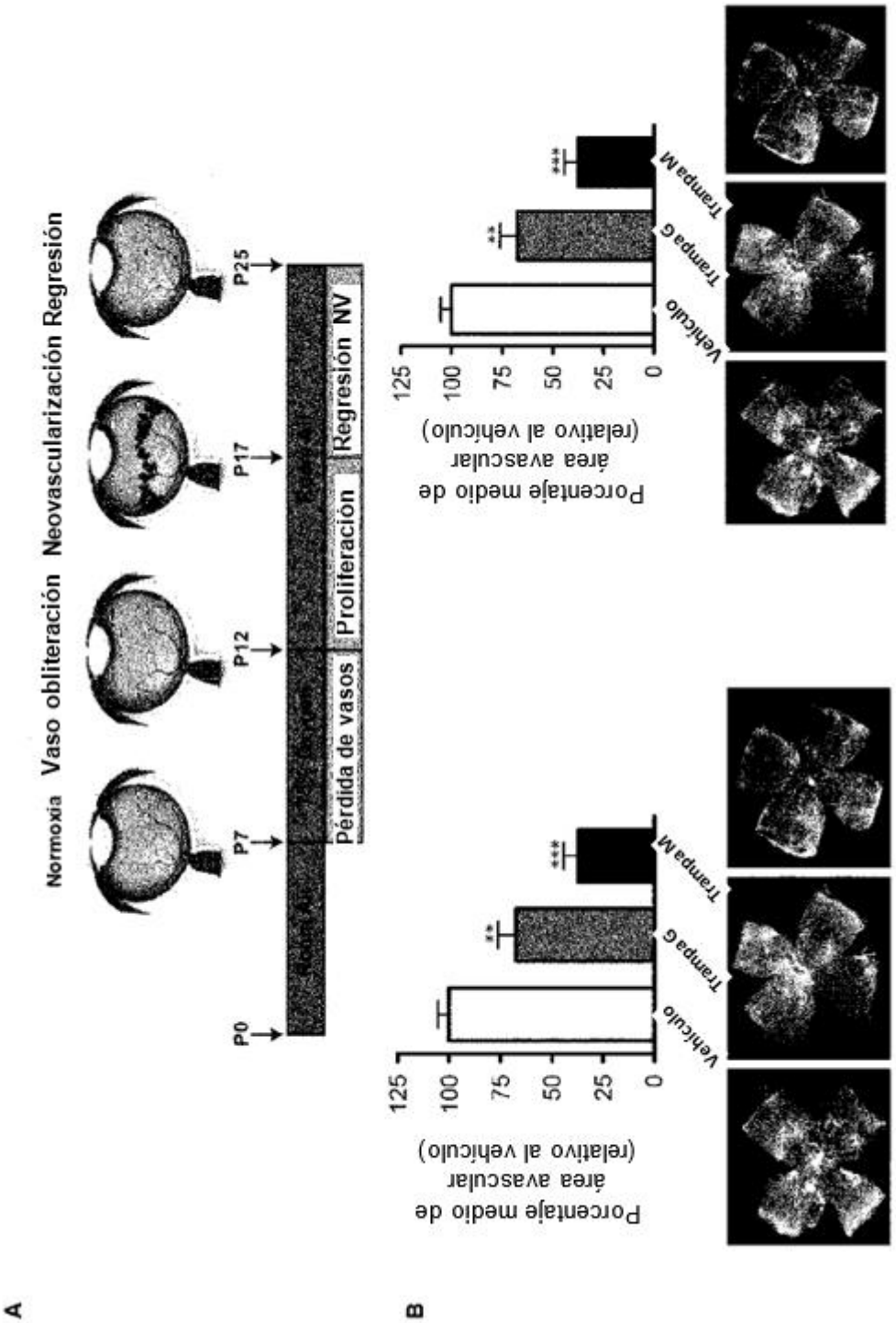

A
Normoxia
Vaso obliteración
Neovascularización
Regresión
P0
P7
P12
P17
P25
Pérdida de vasos
Proliferación
Regresión NV
B
Porcentaje medio de área avascular (relativo al vehículo)
125
100
75
50
25
0
**
***
Vehículo
Tranpa G
Tranpa M

Figura 23

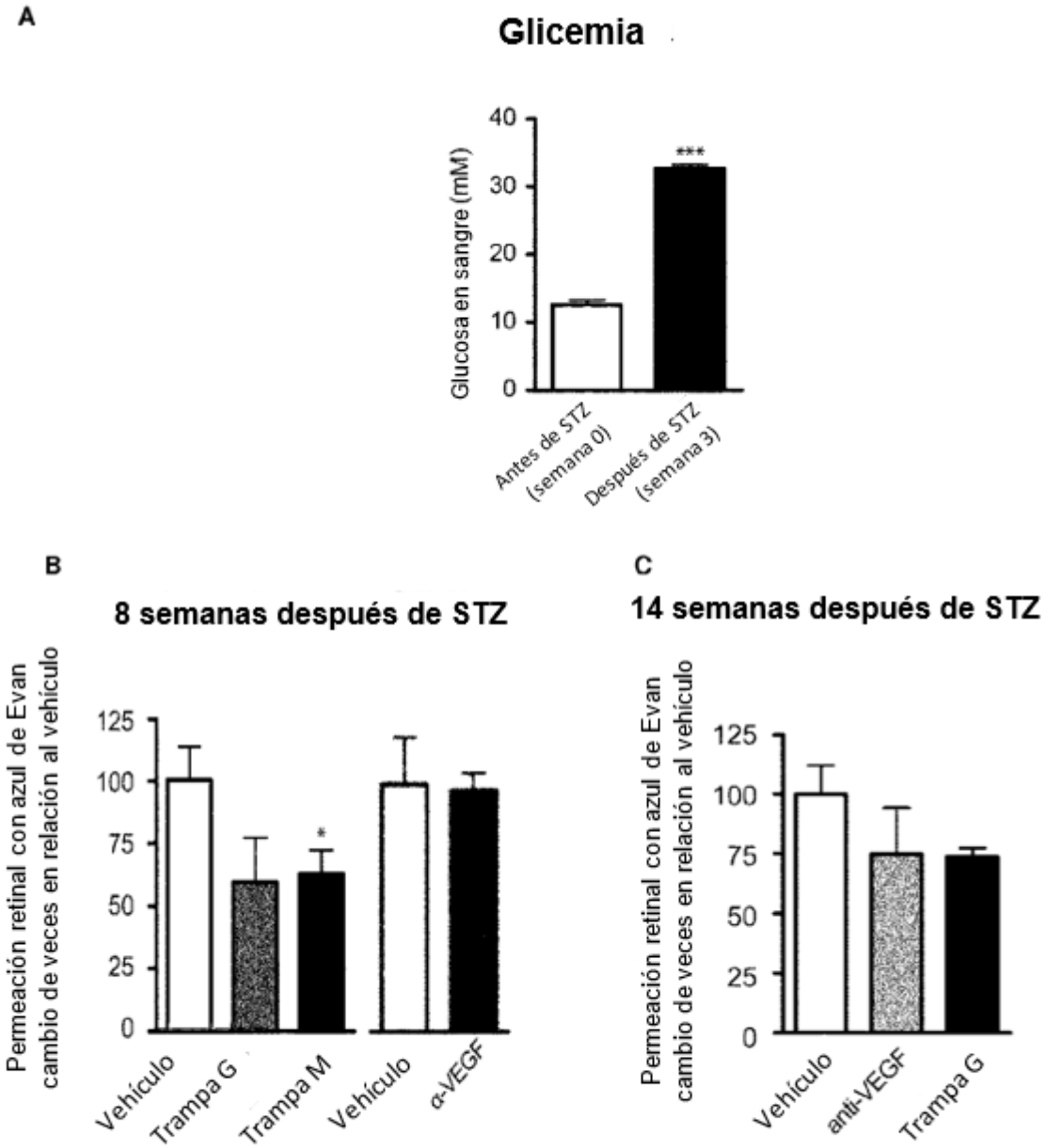

A
Glicemia
Glucosa en sangre (mM)
40
30
20
10
0
***
Antes de STZ (semana 0)
Después de STZ (semana 3)
B
8 semanas después de STZ
Permeación retinal con azul de Evan cambio de veces en relación al vehículo
125
100
75
50
25
0
*
Vehículo
Trampa G
Trampa M
Vehículo
α-VEGF
C
14 semanas después de STZ
Permeación retinal con azul de Evan cambio de veces en relación al vehículo
125
100
75
50
25
0
Vehículo
anti-VEGF
Trampa G

Figura 24

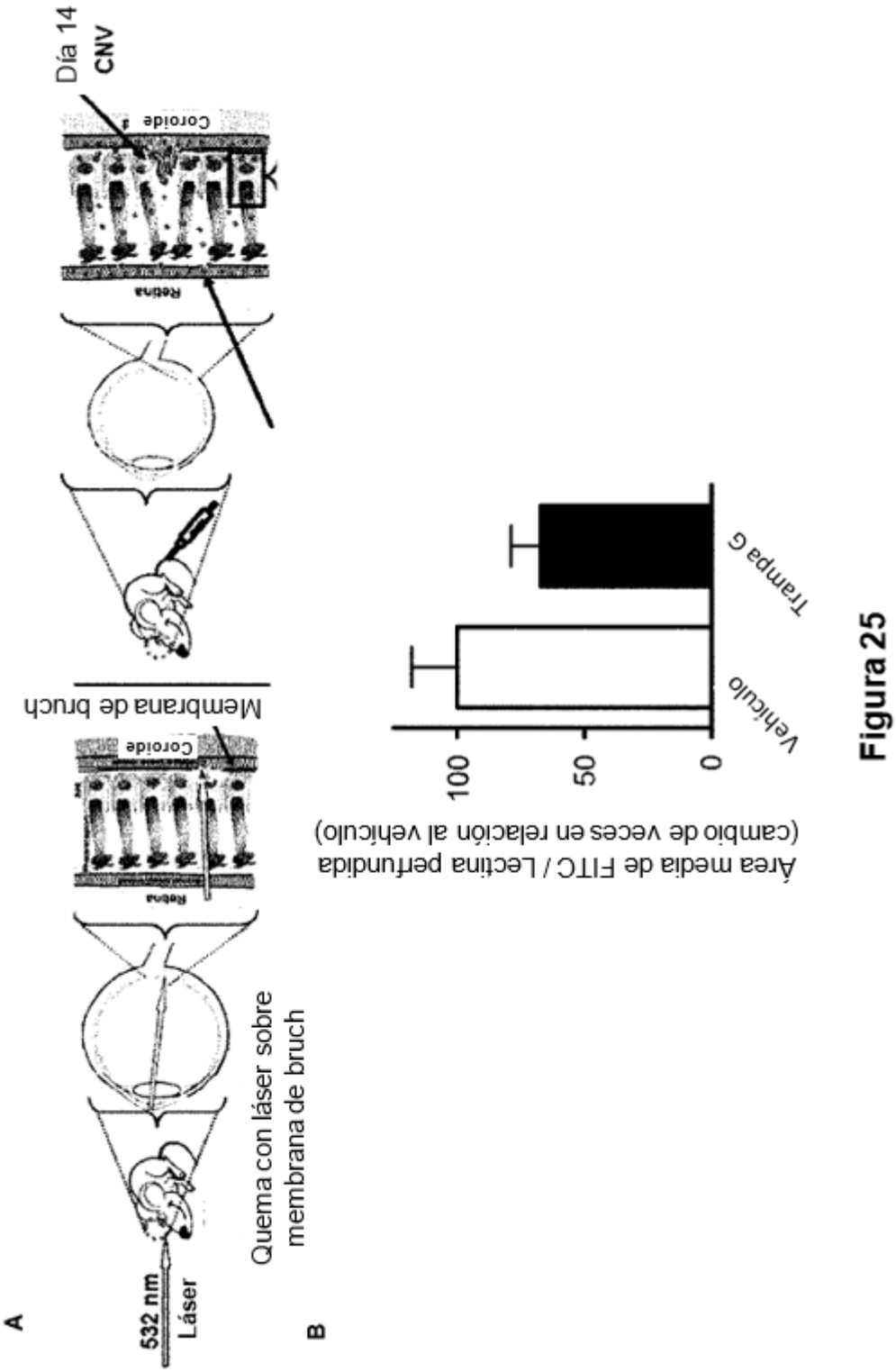

A
532 nm
Láser
Quema con láser sobre
membrana de bruch
Membrana de bruch
Día 14
CNV
Coroide
Retina
B
Área media de FITC / Lectina perfundida
(cambio de veces en relación al vehículo)
100
50
0
Vehículo
Tramp a G

Figura 25

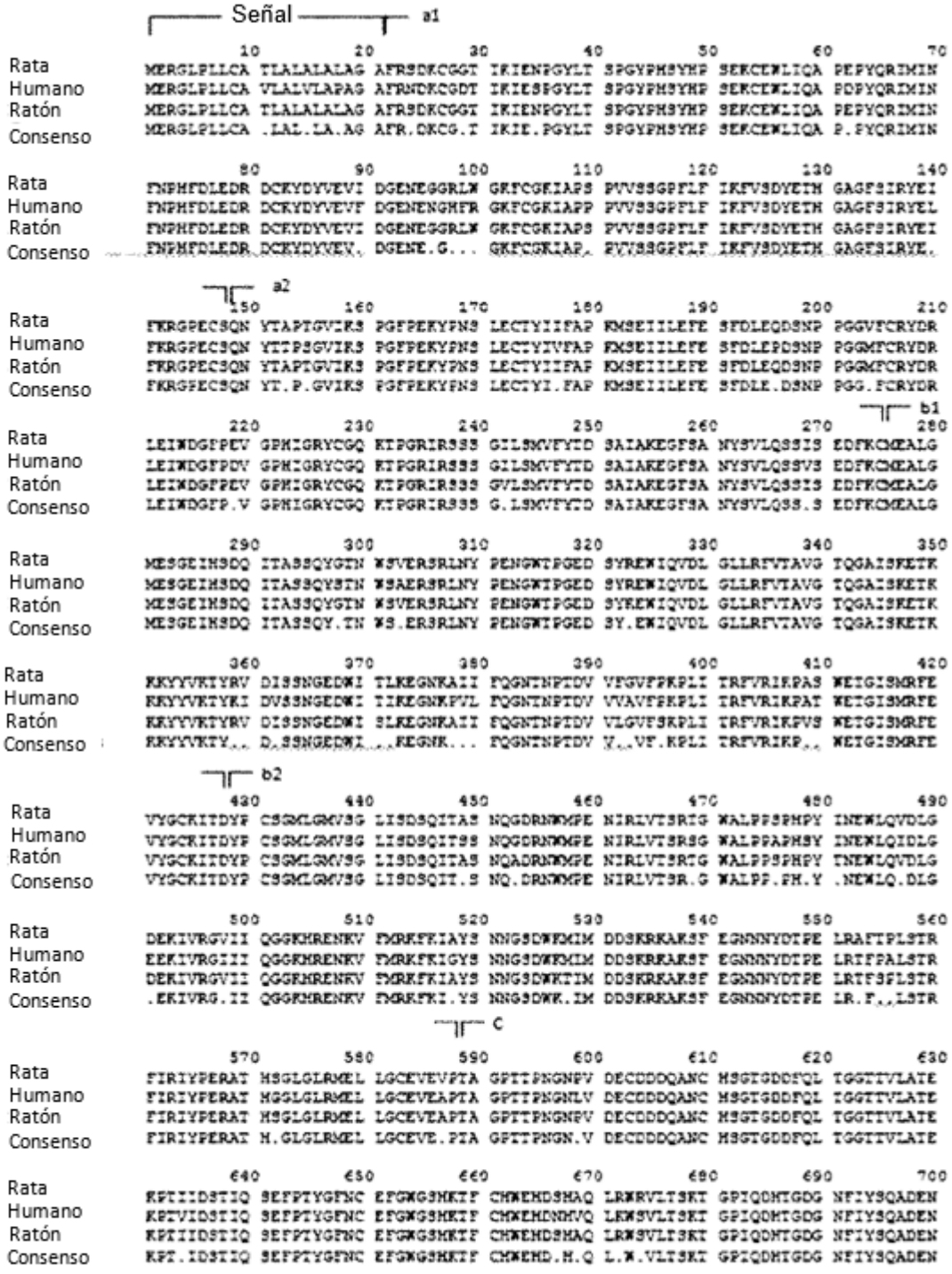


Figura 26

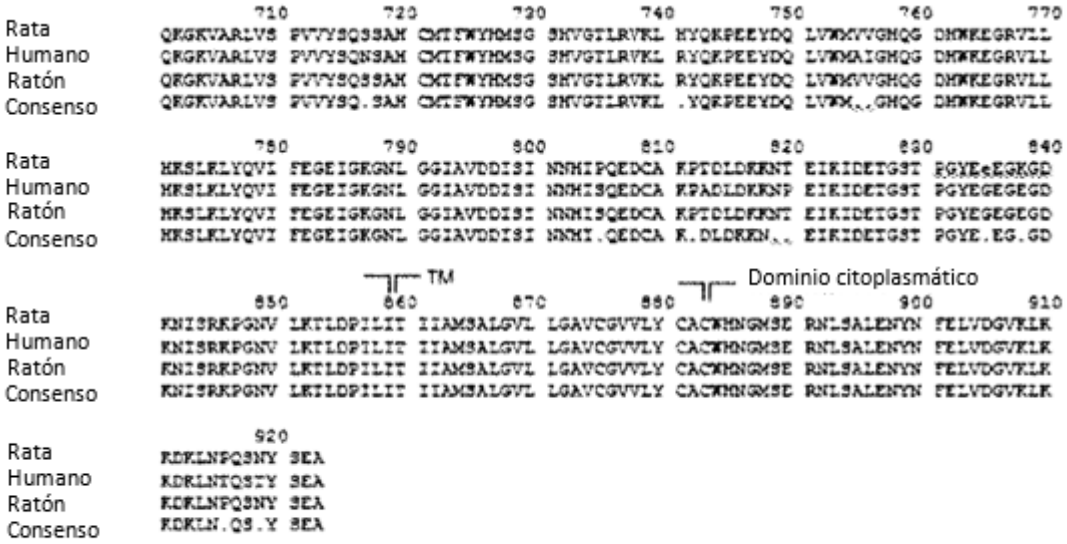


Figura 26 (continuación)

Alineación de todas las trampas HIS a NRP-1

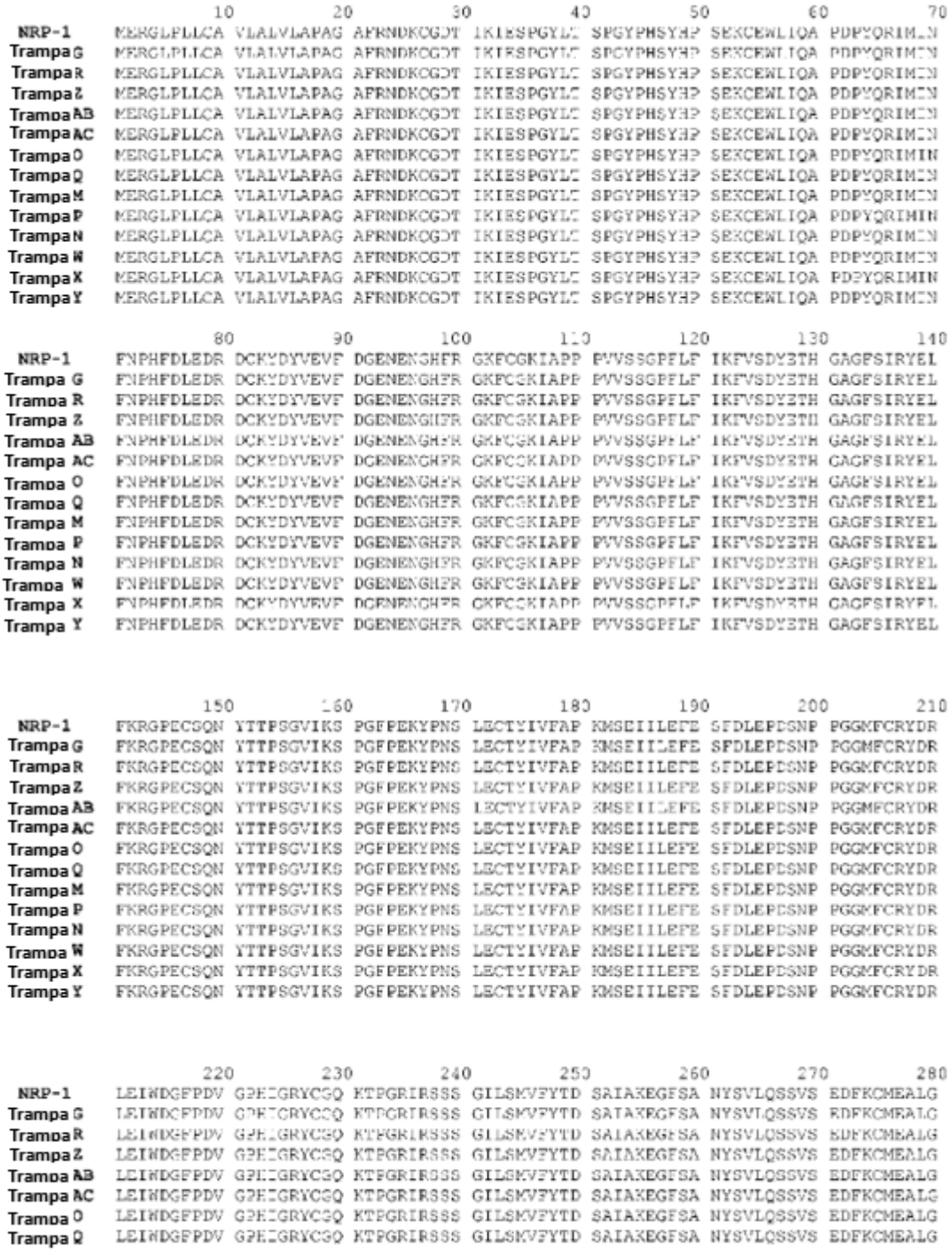


Figura 27A

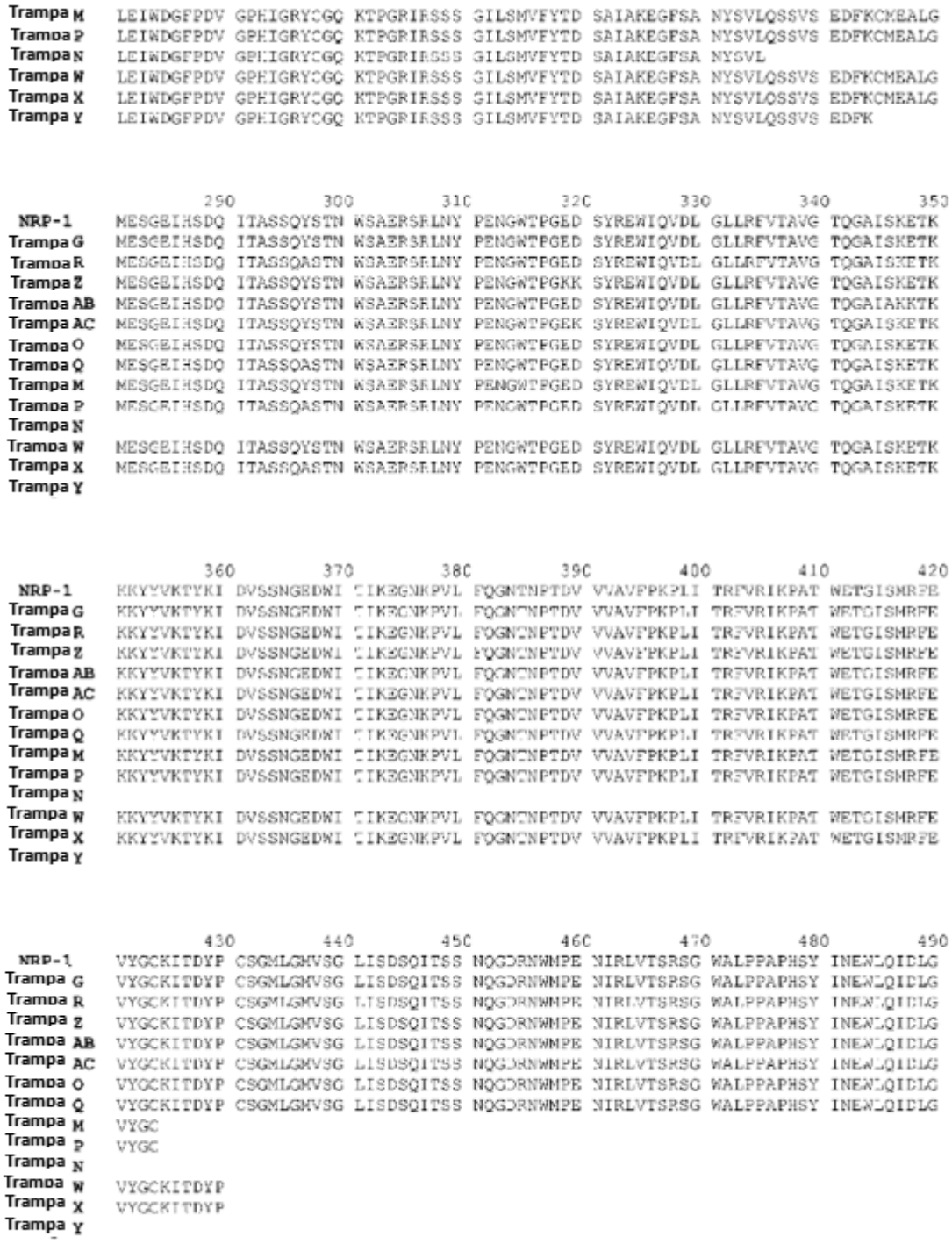


Figura 27A (continuación)

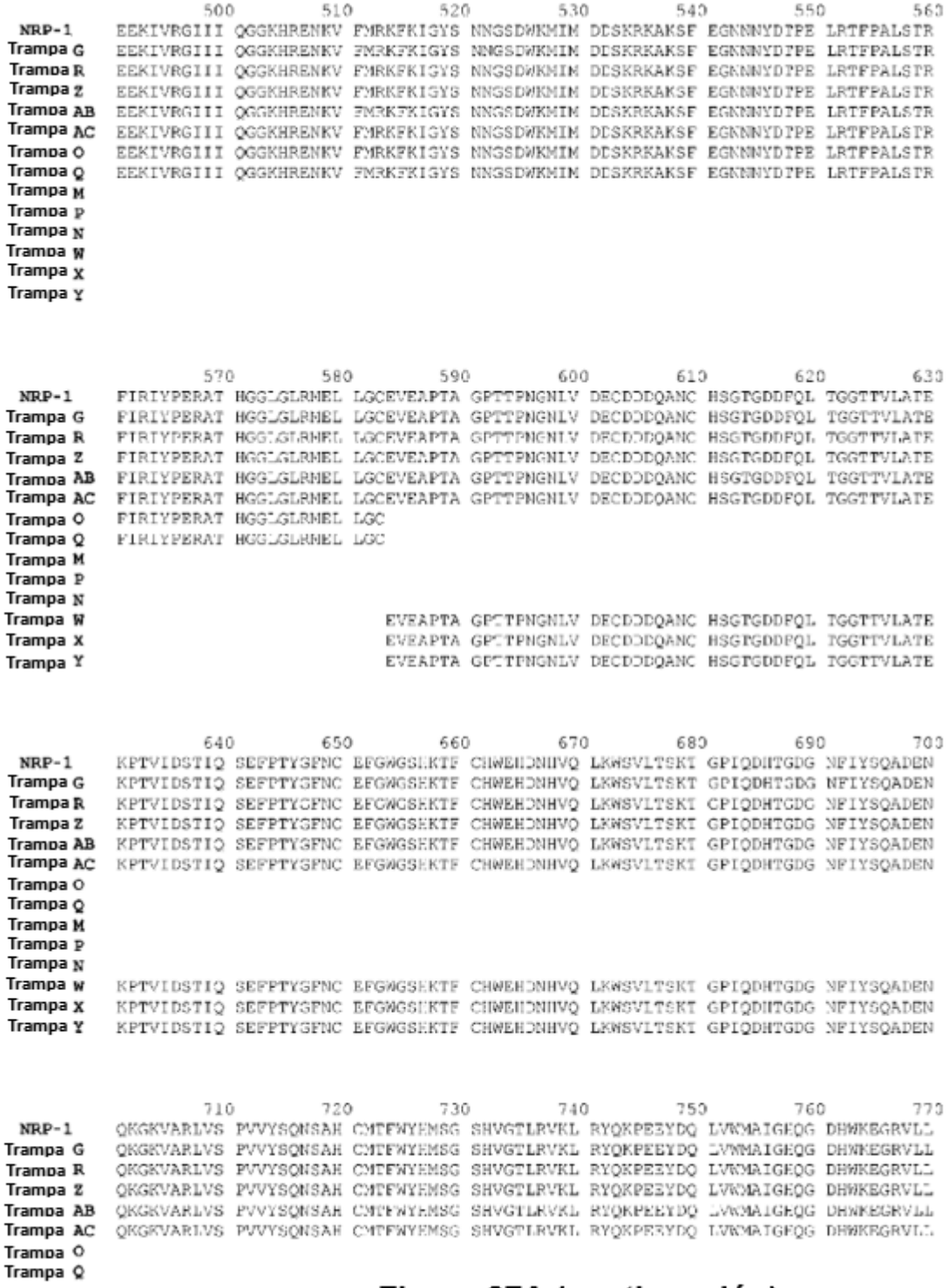


Figura 27A (continuación)

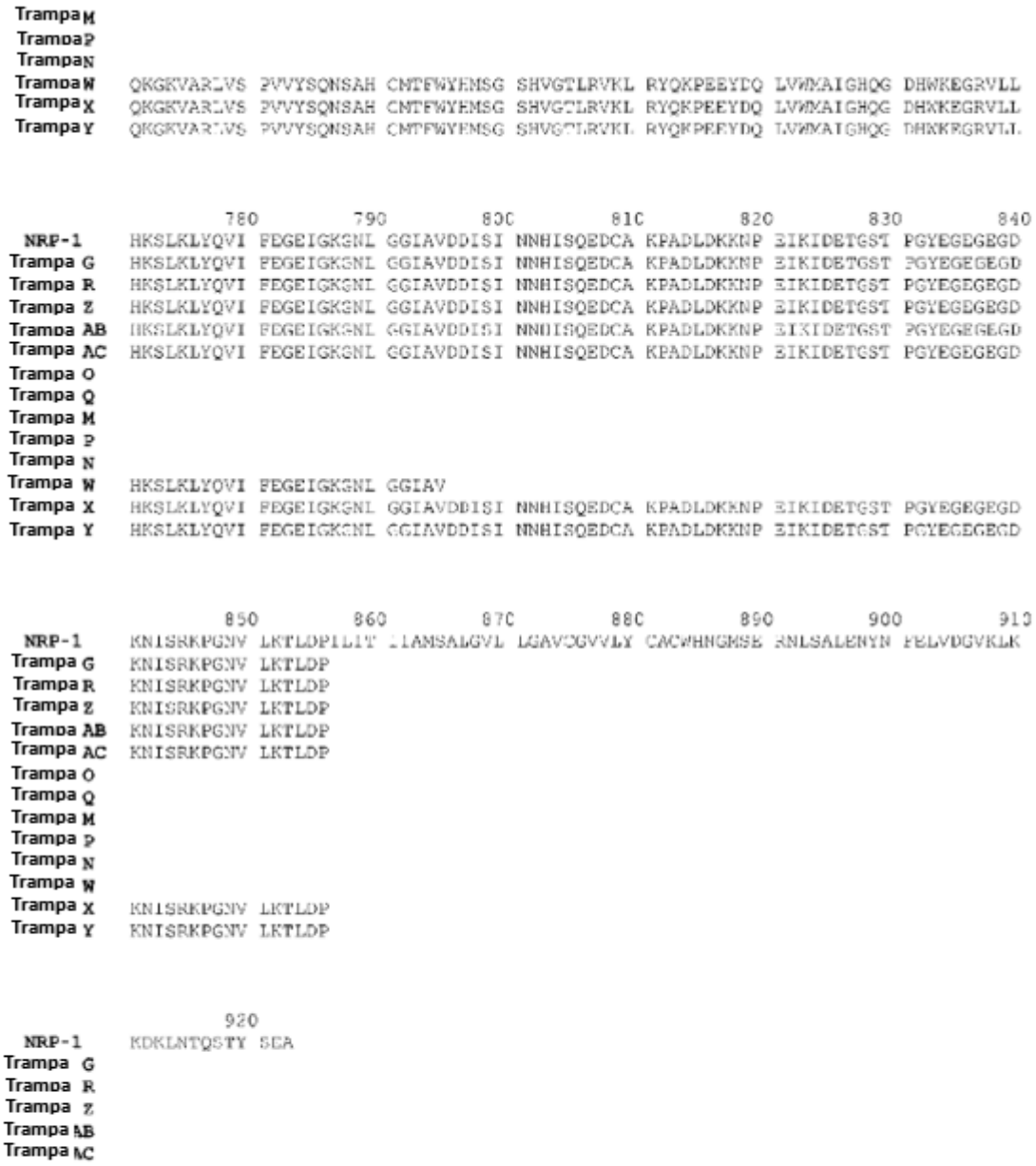


Figura 27A (continuación)

Trampas FC a NRP-1

```
                10         20         30         40         50         60         70
NRP-1      MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa A   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa J   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa I   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa L   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa D   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa K   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa C   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa S   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa U   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN
Trampa V   MERGLPLLCA VLALVLAPAG AFRNDKCGDT IKIESPGYLT SPGYPHSYHP SEKCEWLIQA PDPYQRIMIN

                80         90        100        110        120        130        140
NRP-1      FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa A   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa J   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa I   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa L   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa D   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa K   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa C   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa S   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa U   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL
Trampa V   FNPHFDLEDR DCKYDYVEVF DGENENGHFR GKFCGKIAPP PVVSSGPFLF IKFVSDYETH GAGFSIRYEL

               150        160        170        180        190        200        210
NRP-1      FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa A   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa J   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa I   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa L   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa D   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa K   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa C   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa S   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa U   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR
Trampa V   FKRGPECSQN YTTPSGVIKS PGFPEKYPNS LECTYIVFAP KMSEIILEFE SFDLEPDSNP PGGMFCRYDR

               220        230        240        250        260        270        280
NRP-1      LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa A   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa J   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa I   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa L   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa D   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa K   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa C   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVL
Trampa S   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa U   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFKCMEALG
Trampa V   LEIWDGFPDV GPHIGRYCGQ KTPGRIRSSS GILSMVFYTD SAIAKEGFSA NYSVLQSSVS EDFK
```

Figura 27B

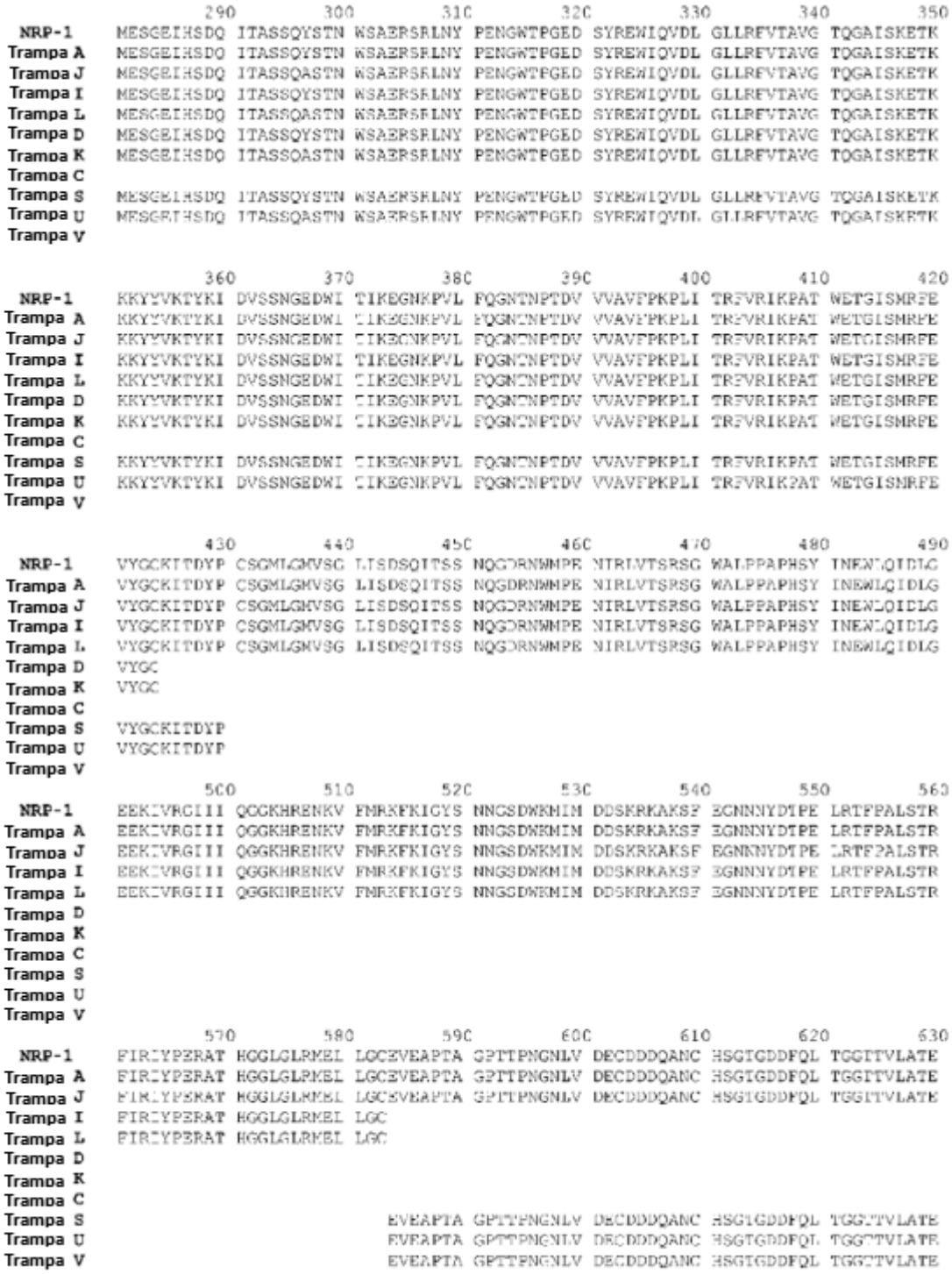


Figura 27B (continuación)

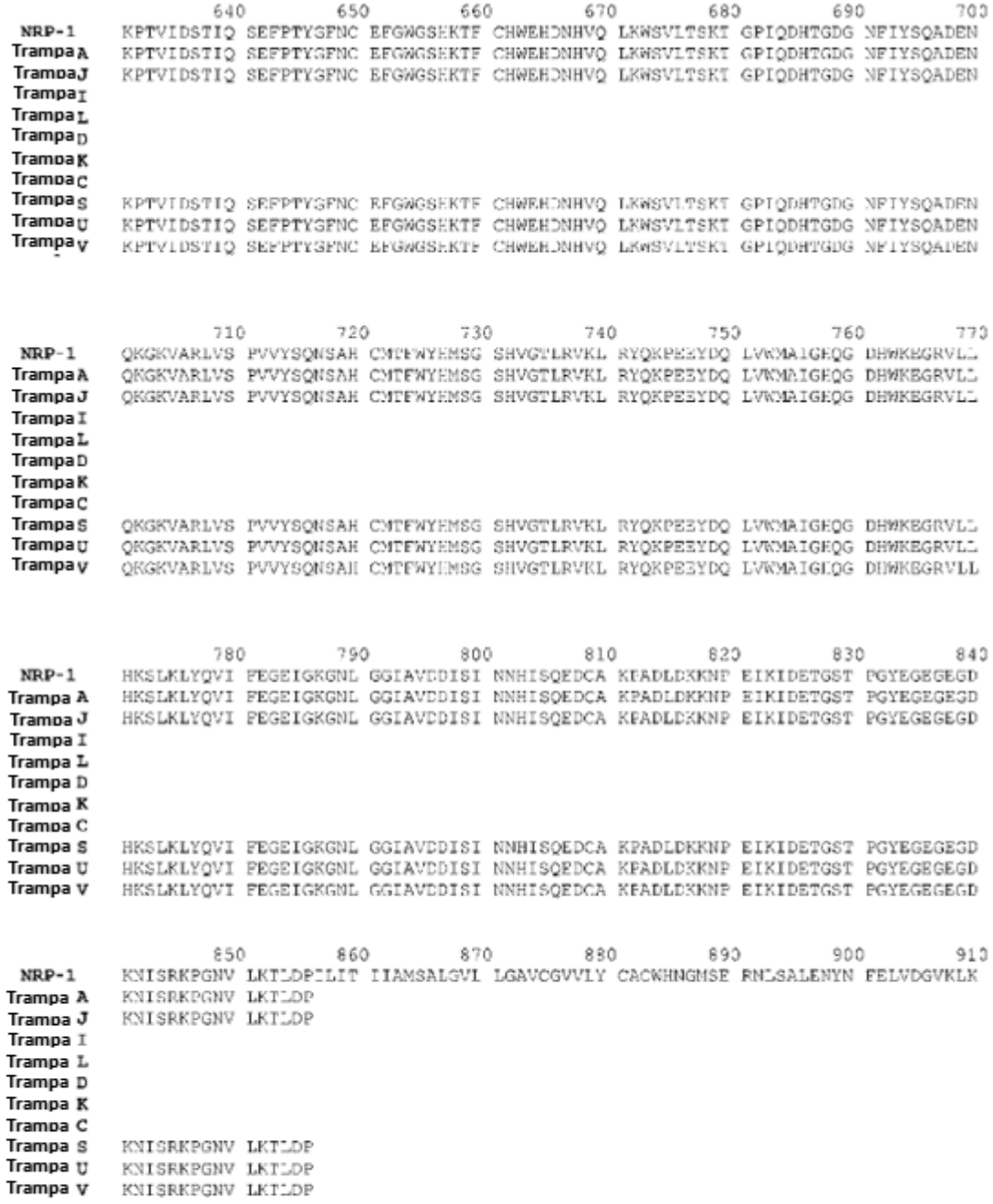


Figura 27B (continuación)

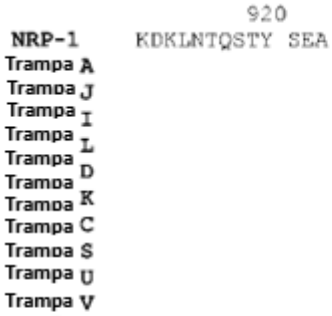


Figura 27B (continuación)