

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 523**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2017** **PCT/IB2017/050229**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.07.2017** **WO17125844**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2017** **E 17702951 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** **EP 3405212**

54 Título: **Vacunas contra el cáncer**

30 Prioridad:

19.01.2016 US 201662280636 P
08.11.2016 US 201662419190 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.03.2021

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

BINDER, JOSEPH JOHN;
CHO, HELEN KIM;
COCKLE, PAUL JASON;
FALCONER, DEREK JOHN;
GURU, SIRADANAHALLI;
JOOSS, KARIN UTE;
MARTINIC, MARIANNE MARCELA ANDREA y
WILLS, KENNETH NELSON

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 811 523 T3

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

DESCRIPCIÓN

Vacunas contra el cáncer

Referencia a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud Provisoria de los Estados Unidos Núm. 62/280.636 presentada el 19 de enero de 2016 y la Solicitud Provisoria de los Estados Unidos Núm. 62/419.190 presentada el 8 de noviembre de 2016.

Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a la inmunoterapia y específicamente a vacunas para tratamiento o prevención de trastornos neoplásicos.

10 **Antecedentes de la invención**

- 15 Los cánceres son una causa principal de mortalidad a nivel mundial. Pueden ocurrir en una variedad de órganos, tal como el páncreas, los ovarios, las mamas, los pulmones, el colon y el recto. Los cánceres pancreáticos son la cuarta causa más común de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Los cánceres pancreáticos pueden ocurrir en el componente exocrino o endocrino del páncreas. Los cánceres exocrinos incluyen (1) adenocarcinoma pancreático, que es por lejos el tipo más común, (2) carcinoma de células acinares, que representa el 5% de los cánceres pancreáticos exocrinos, (3) cistadenocarcinomas, que representan 1% de los cánceres pancreáticos, y (4) otras formas raras de cánceres, tales como pancreatoblastoma, carcinomas adenoscamosos, carcinomas de células en anillo de sello, carcinomas hepatoides, carcinomas coloides, carcinomas indiferenciados y carcinomas indiferenciados con células gigantes similares a osteoclastos.

- 20 El cáncer de ovario representa aproximadamente 3% de los cánceres entre las mujeres, pero causa más muertes que cualquier otro cáncer del sistema reproductivo femenino. Los cánceres de ovario incluyen (1) cánceres epiteliales, tales como carcinomas epiteliales de ovario; (2) cánceres de células germinales, tal como teratomas inmaduros; y (3) cánceres del estroma, tal como los tumores *de células de la granulosa*.

- 25 El cáncer de mama es el segundo cáncer más común entre las mujeres estadounidenses y la segunda causa principal de muerte por cáncer en mujeres. Los cánceres de mama se pueden clasificar sobre la base de los receptores hormonales y el estado de HER2/neu, tal como (1) cánceres positivos para receptores hormonales (donde las células cancerosas contienen receptores de estrógenos o receptores de progesterona); (2) cánceres negativos para receptores hormonales (en los que las células cancerosas no tienen receptores de estrógeno o progesterona); (3) HER2/neu positivo (en el que los cánceres que tienen un exceso de proteína HER2/neu o copias extra del gen HER2/neu); (4) cánceres HER2/neu negativos (en los que los cánceres no tienen exceso de HER2/neu); (5) cánceres triple negativos (en los que las células de cáncer de mama no tienen receptores de estrógenos ni receptores de progesterona, ni HER2 excesivo); y (6) cánceres triple positivos (en los que los cánceres son receptor de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos y tienen demasiado HER2).

- 35 El cáncer de pulmón representa más de una cuarta parte de todas las muertes por cáncer y es, por lejos, la principal causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. El tipo más común de cáncer de pulmón son los cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), que representan aproximadamente 85% a 90% de los cánceres de pulmón. El NSCLC se puede clasificar en varios subtipos, tales como carcinoma de células escamosas (epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes (indiferenciado), carcinoma adenoscamoso y carcinoma sarcomatoide. El segundo tipo común de cáncer de pulmón es el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), que representa aproximadamente 10% a 15% de todos los cánceres de pulmón.

- 40 El cáncer colorrectal (CRC) es la segunda causa principal de muertes relacionadas con el cáncer en los Estados Unidos cuando se combinan hombres y mujeres. El adenocarcinoma es el tipo más común de CRC, que representa más del 95% de los cánceres colorrectales. Otros tipos menos comunes de CRC incluyen tumores carcinoides, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), linfomas y sarcomas.

- 45 El cáncer gástrico es la tercera causa más común de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. Aún es difícil de curar, principalmente porque la mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada. En los Estados Unidos, el cáncer gástrico es actualmente el decimoquinto cáncer más común. Aproximadamente 90-95% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas; Otros tipos menos comunes incluyen linfoma (4%), GIST y tumores carcinoides (3%).

- 50 Los regímenes tradicionales de manejo del cáncer han tenido éxito en el manejo de un grupo selectivo de cánceres circulantes y sólidos. Sin embargo, muchos tipos de cáncer son resistentes a los enfoques tradicionales. En los últimos años, se ha explorado la inmunoterapia para el cáncer, particularmente las vacunas contra el cáncer y las terapias con anticuerpos. Un enfoque de la inmunoterapia para el cáncer implica la administración de un inmunógeno para generar una respuesta inmune sistémica activa hacia un antígeno asociado con tumor (TAA) en la célula cancerosa blanco. Si bien han sido identificados un gran número de antígenos asociados con el tumor y han sido explorados muchos de estos

antígenos como vacunas a base de virus, bacterias, proteína, péptido o ADN para el tratamiento o la prevención de cánceres, la mayoría de los ensayos clínicos hasta ahora han fallado en producir un producto terapéutico.

Tsukasa T. *et al.* (International Journal of Oncology 78-90, 2015) desvela una vacuna polivalente de lisado tumoral diseñada para expresar los epitopos α -gal, Gal α 1-3Gal β 1-4 GlcNAc-R (es decir, lisado tumoral α -gal), de tumores primarios, y enfatiza la necesidad de dirigirse simultáneamente a varios TAA tales como MUC1 y mesotelina.

Por lo tanto, existe la necesidad de un inmunógeno que se pueda usar en el tratamiento o prevención de cánceres.

La presente divulgación se refiere a inmunógenos derivados de los antígenos asociados con el tumor MUC1, mesotelina y TERT, así como a composiciones que comprenden dichos inmunógenos para su uso en inmunoterapia del cáncer.

La mucina 1 humana (MUC1; también denominada episialina, PEM, H23Ag, EMA, CA15-3 y MCA) es una glicoproteína transmembrana polimórfica expresada en las superficies apicales de los epitelios simples y glandulares. El gen de MUC1 codifica un único precursor de cadena polipeptídica que incluye una secuencia de péptido señal. Inmediatamente después de la traducción, la secuencia del péptido señal es eliminada y la porción restante del precursor de MUC1 también es escindida en dos fragmentos peptídicos: la subunidad de extremo N-terminal más larga (MUC1-N o MUC1- α) y la subunidad de extremo C-terminal más corta (MUC1-C o MUC1 β). La MUC1 madura comprende una MUC1-N y una MUC1-C asociadas a través de enlaces de hidrógeno estables. MUC1-N, que es un dominio extracelular, contiene de 25 a 125 repeticiones en tándem de número variable (VNTR) de 20 residuos de aminoácidos. MUC1-C contiene una región extracelular corta (aproximadamente 53 aminoácidos), un dominio transmembrana (aproximadamente 28 aminoácidos) y una cola citoplasmática (aproximadamente 72 aminoácidos). La cola citoplasmática de MUC1 (MUC1-CT) contiene residuos de serina y tirosina altamente conservados que son fosforilados por los receptores del factor de crecimiento y las quinasas intracelulares. El MUC1 humano existe en múltiples isoformas resultantes de diferentes tipos de empalme alternativo de ARN de MUC1. La secuencia de aminoácidos del precursor de la proteína de la isoforma 1 de MUC1 humana completa (isoforma 1, Uniprot P15941-1) es proporcionada en la SEQ ID NÚM.: 1 ("Polipéptido de referencia de la isoforma 1 MUC1"). Hasta el momento han sido informadas al menos otras 16 isoformas de MUC1 humana (Uniprot P15941-2 a P15941-17), que incluyen varias inserciones, supresiones o sustituciones en comparación con la secuencia de la isoforma 1. Estas isoformas son conocidas como isoforma 2, 3, 4, 5, 6, Y, 8, 9, F, Y-LSP, S2, M6, ZD, T10, E2 y J13 (Uniprot P15941-2 a P15941-17, respectivamente). La proteína precursora de la isoforma 1 MUC1 humana de longitud completa consiste en 1255 aminoácidos, que incluye una secuencia de péptido señal en los aminoácidos 1-23. Los dominios de MUC1-N y MUC1-C de la proteína MUC1 madura consisten en los aminoácidos 24-1097 y 1098-1255, respectivamente.

La mesotelina (también denominada MSLN) es una glucoproteína unida a la membrana presente en la superficie de las células que revisten la pleura, peritoneo y pericardio, y se sobreexpresa en varios tumores humanos, que incluyen mesotelioma, adenocarcinoma de ovario y pancreático. El gen de mesotelina codifica una proteína precursora de 71 kilodalton (kDa) que se procesa en una proteína de mesotelina de 40 kDa y una proteína secretada del factor potenciador de megacariocitos (MPF) (Chang, *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA (1996) 93: 136 -40). El empalme alternativo del gen MSLN produce al menos cuatro isoformas de mesotelina. Las secuencias de aminoácidos de la isoforma 1 (Uniprot Q13421-1), isoforma 2 (Uniprot Q13421-3), isoforma 3 (Uniprot Q13421-2) e isoforma 4 (Uniprot Q13421-4) están disponibles en Uniprot (www.uniprot.org). La secuencia de aminoácidos de la proteína precursora de isoforma 2 de MSLN humana de longitud completa (identificador de Uniprot Q13421-3), que consiste en 622 aminoácidos, se proporciona en la SEQ ID NÚM.: 2 ("Polipéptido de referencia de la isoforma 2 precursora de mesotelina"). La porción citoplasmática del MSLN comprende los residuos de aminoácidos 37 a 597 de la SEQ ID NÚM.: 2. La isoforma 2 es la forma principal de MSLN. La isoforma 1, que consiste en 630 aminoácidos, difiere de la isoforma 2 al tener una inserción de 8 aminoácidos (PQAPRRPL) en la posición 409 de la secuencia de la isoforma 2.

La isoforma 3 tiene un extremo C-terminal (en las posiciones 593-622 de la isoforma 2) mientras que la isoforma 4 tiene una supresión del aminoácido 44, en comparación con la isoforma 2. La isoforma 2 se traduce inicialmente como un precursor de 622 aminoácidos, que comprende una secuencia de péptido señal (aminoácidos 1-36) en el extremo N-terminal y una secuencia de anclaje GPI en el extremo C-terminal. La secuencia del péptido señal y la secuencia de anclaje de GPI se pueden escindir en la mesotelina madura. La transcriptasa inversa de la telomerasa (o TERT) es el componente catalítico de la telomerasa, que es una ribonucleoproteína polimerasa responsable de mantener los extremos de los telómeros mediante la adición de la repetición de los telómeros TTAGGG. Además de TERT, la telomerasa también incluye un componente de ARN que sirve como molde para la repetición de los telómeros. El gen TERT humano codifica una proteína de 1132 aminoácidos. Existen varias isoformas de TERT humano, que provienen del empalme alternativo. Las secuencias de aminoácidos de la isoforma 1, isoforma 2, isoforma 3 y isoforma 4 están disponibles en Uniprot (www.uniprot.org); identificadores de Uniprot 014746-1, 014746-2, 014746-3 y 014746-4, respectivamente). La secuencia de aminoácidos de la proteína de isoforma 1 TERT de longitud completa humana (isoforma 1, Genbank AAD30037, Uniprot 014746-1) también es proporcionada en la presente memoria en la SEQ ID NÚM.: 3 ("Polipéptido de referencia de isoforma 1 TERT"). En comparación con la isoforma 1 de TERT (014746-1), isoforma 2 (014746-2) tiene el reemplazo de los aminoácidos 764-807 (STLTDLQP YM ... LNEASSGLFD -> LRPVPGDPAG ... AGRAAPAFGG) y supresión de aminoácidos de extremo C-terminal 808-1132), isoforma 3 (014746-3) tiene supresión de los aminoácidos 885-947, e isoforma 4 (014746-4) tiene supresiones de aminoácidos 711-722 y 808-1132, y el reemplazo de los aminoácidos 764- 807 (STLTDLQP YM ... LNEASSGLFD -> LRPVPGDPAG ...

AGRAAPAFGG).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un constructo de múltiples antígenos, que comprende una molécula de ácido nucleico comprendiendo:

- 5 (i) al menos una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico; (ii) al menos una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico; y (iii) al menos una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico; en el que:
- 10 (i) el polipéptido de MUC1 inmunogénico comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8; (2) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 4-537 de la SEQ ID NÚM.: 8 and (3) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 24-537 de la SEQ ID NÚM.: 8;
- (ii) el polipéptido de MSLN inmunogénico comprende (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6; o (2) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 4-564 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6; y
- 15 (iii) el polipéptido de TERT inmunogénico comprende: (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 10; o (2) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 2-892 de la SEQ ID NÚM.: 10.

La invención es definida mediante las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

A. Definiciones

- 20 El término "adyuvante" se refiere a una sustancia que es capaz de potenciar, acelerar o prolongar una respuesta inmune provocada por un inmunógeno de vacuna.
- El término "agonista" se refiere a una sustancia que promueve (induce, provoca, potencia o aumenta) la actividad de otra molécula (tal como un receptor). El término agonista abarca sustancias que se unen a un receptor y sustancias que promueven la función del receptor sin unirse al mismo.
- 25 El término "antagonista" o "inhibidor" se refiere a una sustancia que bloquea, inhibe o neutraliza parcial o totalmente la actividad biológica de otra molécula o receptor.
- El término "coadministración" se refiere a la administración de dos o más agentes al mismo individuo durante un período de tratamiento. Los dos o más agentes pueden estar comprendidos en una formulación única y, por lo tanto, administrarse simultáneamente. Alternativamente, los dos o más agentes pueden estar en formulaciones físicas separadas y
- 30 administrarse por separado, de forma secuencial o simultánea al individuo. El término "administrado simultáneamente" o "administración simultánea" significa que la administración del primer agente y la de un segundo agente se superponen en el tiempo entre sí, mientras que el término "administrado secuencialmente" o "administración secuencial" significa que la administración del primer agente y el de un segundo agente no se superponen en el tiempo entre sí.
- 35 El término "citósólico" o "citoplasmático" significa que después de que una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido particular es expresada por una célula huésped, se espera que el polipéptido expresado sea retenido dentro de la célula huésped.
- El término "variantes degeneradas" se refiere a secuencias de ácido nucleico que tienen sustituciones de bases pero codifican el mismo polipéptido.
- 40 El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad administrada a un mamífero que es suficiente para causar un efecto deseado en el mamífero.
- El término "fragmento" de un polipéptido dado se refiere a un polipéptido que es más corto que el polipéptido dado y comparte una identidad del 100% con la secuencia del polipéptido dado.
- 45 El término "variante funcional" de un polipéptido TAA inmunogénico se refiere a un polipéptido que comprende de 90% a 110% del número de aminoácidos del polipéptido TAA inmunogénico de referencia, tiene una identidad menor que 100% pero mayor que 95% con la secuencia de aminoácidos del polipéptido TAA de referencia, y posee las mismas propiedades inmunogénicas o similares del polipéptido TAA inmunogénico de referencia.
- El término "idéntico" se refiere a dos o más ácidos nucleicos, o dos o más polipéptidos, que comparten exactamente la misma secuencia de nucleótidos o aminoácidos, respectivamente. El término "porcentaje de identidad" describe el nivel de similitud entre dos o más ácidos nucleicos o polipéptidos. Cuando dos secuencias están alineadas por el software de

bioinformática, el "porcentaje de identidad" se calcula mediante la multiplicación del número de coincidencias exactas de nucleótidos/aminoácidos entre las secuencias por 100, y la división por la longitud de la región alineada, que incluye las brechas. Por ejemplo, dos polipéptidos largos de 100 aminoácidos que exhiben 10 errores de apareamientos cuando están alineados serían 90% idénticos.

- 5 El término "potenciador de células efectoras inmunes" o "potenciador IEC" se refiere a una sustancia capaz de aumentar y/o potenciar el número, calidad y/o función de uno o más tipos de células efectoras inmunes de un mamífero. Los ejemplos de células efectoras inmunes incluyen células T CD8 citotóxicas, células T CD4, células NK y células B.

- 10 El término "inmunomodulador" se refiere a una sustancia capaz de alterar (por ejemplo, inhibir, disminuir, aumentar, potenciar o estimular) el funcionamiento o la función de cualquier componente del sistema inmune innato, humoral o celular de un mamífero. Por lo tanto, el término "inmunomodulador" abarca el "potenciador de las células efectoras inmunes" como se define en la presente memoria y el "inhibidor de las células inmunosupresoras" como se define en la presente memoria, así como la sustancia que afecta a cualquier otro componente del sistema inmune de mamífero.

- 15 El término "respuesta inmune" se refiere a cualquier respuesta detectable a una sustancia particular (tal como un antígeno o inmunógeno) por el sistema inmune de un animal vertebrado huésped, que incluye, pero sin limitación, respuestas inmunes innatas (por ejemplo, activación de la cascada de señalización del receptor tipo Toll), respuestas inmunes mediadas por células (por ejemplo, respuestas mediadas por células T, tales como células T específicas de antígeno y células no específicas del sistema inmune) y respuestas inmunes humorales (por ejemplo, respuestas mediadas por células B, tal como la generación y secreción de anticuerpos en el plasma, linfa y/o fluidos tisulares). Los ejemplos de respuestas inmunes incluyen una alteración (por ejemplo, aumento) en la activación del receptor de tipo Toll, expresión o secreción de linfoquina (por ejemplo, citoquinas (por ejemplo, citoquinas de tipo Th1, Th2 o Th17) o quimioquinas), activación de macrófagos, activación de células dendríticas, activación de células T (por ejemplo, células T CD4 + o CD8 +), activación de células NK, activación de células B (por ejemplo, generación y/o secreción de anticuerpos), unión de un inmunógeno (por ejemplo, antígeno, polipéptido inmunogénico) a una molécula de MHC, inducción de una respuesta de linfocitos T citotóxicos ("CTL"), inducción de una respuesta de células B (por ejemplo, producción de anticuerpos) y expansión (por ejemplo, crecimiento de una población de células) de células del sistema inmune (por ejemplo, células T y células B), y un aumento de procesamiento y presentación del antígeno por las células presentadoras de antígeno. El término "respuesta inmune" también abarca cualquier respuesta detectable a una sustancia particular (tal como un antígeno o inmunógeno) por uno o más componentes del sistema inmune de un animal vertebrado *in vitro*.

- 30 El término "inmunógeno" se refiere a una sustancia que es inmunogénica.

El término "inmunogénico" se refiere a la capacidad de una sustancia después de la administración a un mamífero (tal como un ser humano) para provocar, desencadenar, estimular o inducir una respuesta inmune, o para mejorar, potenciar, aumentar o prolongar una respuesta inmune preexistente, contra un antígeno particular en el mamífero, ya sea solo o cuando se une a un portador, en presencia o ausencia de un adyuvante.

- 35 El término "composición inmunogénica" se refiere a una composición que es inmunogénica.

El término "polipéptidos de MUC1 inmunogénico" se refiere a un polipéptido que es inmunogénico contra una proteína MUC1 nativa humana o contra células que expresan la proteína MUC1 nativa humana. El polipéptido puede tener la misma secuencia de aminoácidos que la de una proteína MUC1 nativa humana o mostrar una o más mutaciones en comparación con la secuencia de aminoácidos de una proteína MUC1 nativa humana.

- 40 El término "polipéptido de MSLN inmunogénico" se refiere a un polipéptido que es inmunogénico contra una proteína de MSLN nativa humana o contra células que expresan una proteína de MSLN nativa humana. El polipéptido puede tener la misma secuencia de aminoácidos que la de una proteína de MSLN nativa humana o muestra una o más mutaciones en comparación con la secuencia de aminoácidos de una proteína de MSLN nativa humana.

- 45 El término "polipéptido de TERT inmunogénico" se refiere a un polipéptido que es inmunogénico contra una proteína de TERT nativa humana o contra células que expresan una proteína de TERT nativa humana. El polipéptido puede tener la misma secuencia de aminoácidos que una proteína de TERT nativa humana o muestra una o más mutaciones en comparación con la secuencia de aminoácidos de una proteína de TERT nativa humana.

- 50 El término "polipéptido de TAA inmunogénico" se refiere a un "polipéptido de MSLN inmunogénico", un "polipéptido de MUC1 inmunogénico, o un "polipéptido de TERT inmunogénico", cada uno según lo definido con anterioridad en la presente memoria.

El término "molécula de ácido nucleico MUC1 inmunogénica" se refiere a una molécula de ácido nucleico que codifica un "polipéptido de MUC1 inmunogénico" como se definió en la presente memoria.

El término "molécula de ácido nucleico MSLN inmunogénica" se refiere a una molécula de ácido nucleico que codifica un "polipéptido de MSLN inmunogénico" como se definió en la presente memoria.

El término "molécula de ácido nucleico TERT inmunogénica" se refiere a una molécula de ácido nucleico que codifica un "polipéptido de TERT inmunogénico" como se definió en la presente memoria.

5 El término "molécula de ácido nucleico TAA inmunogénica" se refiere a una molécula de ácido nucleico que codifica un "polipéptido de MUC1 inmunogénico", un "polipéptido de MSLN inmunogénico, o un "polipéptido de TERT inmunogénico" como se definió en la presente memoria anteriormente.

El término "inhibidor de células inmunosupresoras" o "inhibidor de ISC" se refiere a una sustancia capaz de reducir y/o suprimir el número y/o función de las células inmunosupresoras de un mamífero. Los ejemplos de células inmunosupresoras incluyen células T reguladoras ("Tregs"), células supresoras derivadas de mieloides y macrófagos asociados a tumores.

10 El término "mamífero" se refiere a cualquier especie animal de la clase Mammalia. Los ejemplos de mamíferos incluyen: seres humanos; primates no humanos tal como monos; animales de laboratorio tal como ratas, ratones, cobayos; animales domésticos tal como gatos, perros, conejos, vacas, ovejas, cabras, caballos y cerdos; y animales salvajes cautivos tal como leones, tigres, elefantes y similares.

15 El término "unido a la membrana" significa que después de que una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido particular se expresa en una célula huésped, el polipéptido expresado se une, se fija o se asocia de otro modo con la membrana de la célula.

20 El término "trastorno neoplásico" se refiere a una afección en la que las células proliferan a una tasa anormalmente alta e incontrolada, la tasa es superior y no está coordinada con la de los tejidos normales circundantes. Por lo general, produce una lesión sólida o un bulto conocido como "tumor". Este término abarca trastornos neoplásicos benignos y malignos. El término "trastorno neoplásico maligno", que se usa indistintamente con el término "cáncer" en la presente divulgación, se refiere a un trastorno neoplásico caracterizado por la capacidad de las células tumorales de propagarse a otros lugares del cuerpo (conocido como "metástasis"). El término "trastorno neoplásico benigno" se refiere a un trastorno neoplásico en el que las células tumorales carecen de la capacidad de hacer metástasis.

25 El término "mutación" se refiere a la supresión, adición o sustitución de residuos de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de una proteína o polipéptido en comparación con la secuencia de aminoácidos de una proteína o polipéptido de referencia.

El término "operativamente unido" se refiere a una yuxtaposición en la que los componentes descritos están en una relación que les permite funcionar de la manera prevista. Una secuencia control "operativamente unida" a un transgén se liga de tal manera que es lograda la expresión del transgén en condiciones compatibles con las secuencias de control.

30 El término "composición farmacéutica" se refiere a una composición sólida o líquida adecuada para la administración a un individuo (por ejemplo, un paciente humano) para provocar un efecto fisiológico, farmacológico o terapéutico deseado. Además de contener uno o más ingredientes activos, una composición farmacéutica puede contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia en una composición inmunogénica, farmacéutica o de vacuna, distinta de los ingredientes activos (por ejemplo, el antígeno, ácido nucleico que codifica el antígeno, inmunomodulador o adyuvante) que es compatible con los ingredientes activos y no causa un efecto no deseado significativo en los individuos a quienes es administrada.

40 Los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" son usados indistintamente en la presente memoria, y se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que puede incluir aminoácidos codificados y no codificados, aminoácidos modificados o derivatizados química o bioquímicamente y polipéptidos que tienen esqueletos de polipéptidos modificados.

Los términos "que previene" o "previniendo" se refieren a (a) evitar que ocurra un trastorno o (b) retrasar la aparición de un trastorno o la aparición de síntomas de un trastorno.

45 El término "secretado" en el contexto de un polipéptido significa que después de que se expresa una secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido en una célula huésped, el polipéptido expresado se secreta fuera de la célula huésped.

50 El término "dosis subóptima" cuando es usado para describir la cantidad de un inmunomodulador, tal como un inhibidor de proteína quinasa, se refiere a una dosis del inmunomodulador que está por debajo de la cantidad mínima requerida para producir el efecto terapéutico deseado para el enfermedad que se trata cuando el inmunomodulador se administra solo a un paciente.

El término "individuo" se refiere a un mamífero humano o no humano.

Los términos "que trata", "tratamiento" o "tratando" se refieren a anular un trastorno, reducir la gravedad de un trastorno

o reducir la gravedad o la frecuencia de la aparición de un síntoma de un trastorno.

El término "antígeno asociado con tumor" o "TAA" se refiere a un antígeno expresado específicamente en las células tumorales o se expresa con mayor frecuencia o densidad en células tumorales que en células no tumorales del mismo tipo de tejido. Los antígenos asociados con tumores pueden ser antígenos que el huésped normalmente no expresa; pueden ser manifestaciones mutadas, truncadas, mal plegadas o de otro modo anormales de moléculas normalmente expresadas por el huésped; pueden ser idénticos a las moléculas normalmente expresadas pero expresadas a niveles anormalmente altos; o se pueden expresar en un contexto o medio que es anormal. Los antígenos asociados con tumores pueden ser, por ejemplo, proteínas o fragmentos de proteínas, carbohidratos complejos, gangliósidos, haptenos, ácidos nucleicos o cualquier combinación de estas u otras moléculas biológicas.

El término "vacuna" se refiere a una composición inmunogénica para la administración a un mamífero (tal como un ser humano) para provocar una respuesta inmune protectora contra un antígeno o antígenos particulares. El ingrediente activo principal de una vacuna es el inmunógeno.

El término "vector" se refiere a una molécula de ácido nucleico, o un microorganismo modificado, que es capaz de transportar o transferir una molécula de ácido nucleico extraña a una célula huésped. La molécula de ácido nucleico extraña se conoce como "inserto" o "transgén". Un vector generalmente consiste en un inserto y una secuencia más grande que sirve como el esqueleto del vector. Según la estructura u origen de los vectores, los principales tipos de vectores incluyen vectores de plásmidos, vectores de cósmidos, vectores de fagos (tales como fagos lambda), vectores virales (tales como vectores de adenovirus), cromosomas artificiales y vectores bacterianos.

B. Polipéptidos asociados con tumores inmunogénicos (TAA)

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona polipéptidos de MUC1 inmunogénicos aislados, polipéptidos de TERT y polipéptidos de MSLN, que son útiles, por ejemplo, para provocar una respuesta inmune *in vivo* (por ejemplo, en un animal, que incluye seres humanos) o *in vitro*, que activan células T efectoras, o generan anticuerpos específicos para MUC1, TERT y MSLN, respectivamente, o para uso como componente en vacunas para el tratamiento del cáncer, tal como cáncer de páncreas, ovario y mamas, en particular el cáncer de mama triple negativo.

Estos polipéptidos de TAA inmunogénicos se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica a la luz de la presente divulgación. La capacidad de los polipéptidos para provocar una respuesta inmune se puede medir en ensayos *in vitro* o ensayos *in vivo*. Los ensayos *in vitro* para determinar la capacidad de un polipéptido o constructo de ADN para provocar respuestas inmunes son conocidos en la técnica. Un ejemplo de tales ensayos *in vitro* es medir la capacidad del polipéptido o ácido nucleico que expresa un polipéptido para estimular la respuesta de las células T como se describe en la Patente de Estados Unidos 7.387.882, cuya divulgación es incorporada en esta solicitud. El procedimiento de ensayo comprende las etapas de: (1) poner en contacto las células presentadoras de antígeno en cultivo con un antígeno, de este modo el antígeno puede ser captado y procesado por las células presentadoras de antígeno, lo que produce uno o más antígenos procesados; (2) poner en contacto las células presentadoras de antígeno con células T en condiciones suficientes para que las células T respondan a uno o más de los antígenos procesados; (3) determinar si las células T responden a uno o más de los antígenos procesados. Las células T usadas pueden ser células T CD8 + o células T CD4 +. La respuesta de las células T se puede determinar mediante la medición de la liberación de una o más de las citoquinas, tales como el interferón gamma y la interleuquina-2, y la lisis de las células presentadoras de antígeno (células tumorales). La respuesta de las células B se puede determinar mediante la medición de la producción de anticuerpos.

B-1. Polipéptido de MUC1 inmunogénico

En un aspecto, la presente divulgación proporciona polipéptidos de MUC1 inmunogénicos aislados derivados de una MUC1 nativa humana, en donde los polipéptidos de MUC1 muestran una o más mutaciones introducidas en relación con la proteína de MUC1 nativa humana. Los ejemplos de mutaciones incluyen la supresión de algunas, pero no todas, las repeticiones en tándem de 20 aminoácidos en la región de VNTR de la proteína MUC1, la supresión de la secuencia del péptido señal en todo o en parte, y la supresión de la secuencia de aminoácidos sin consenso halladas en las isoformas de MUC1. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos proporcionados por la presente divulgación comprenden (1) la secuencia de aminoácidos de 3 a 30 repeticiones en tándem de 20 aminoácidos de una proteína de MUC1 humana y (2) las secuencias de aminoácidos de la proteína de MUC1 humana que flanquean la región de VNTR. En algunas realizaciones particulares, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos comprenden (1) la secuencia de aminoácidos de 5 a 25 repeticiones en tándem de la MUC1 humana y (2) las secuencias de aminoácidos de la proteína de MUC1 humana que flanquean la región de VNTR. En algunas realizaciones adicionales, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos están en forma citoplasmática (o "cMUC1"). El término "forma citoplasmática" se refiere a un polipéptido de MUC1 inmunogénico que carece en su totalidad o en parte de la secuencia secretora (aminoácidos 1-23; también denominada "secuencia de péptido señal") de la proteína de MUC1 nativa humana. Se espera que la supresión de aminoácidos de la secuencia secretora evite que el polipéptido entre en la vía secretora tal como se expresa en las células. En algunas otras realizaciones, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos comprenden la secuencia de aminoácidos de una forma de enlace de membrana de MUC1.

Los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos proporcionados por la presente divulgación se pueden derivar, construir o

preparar a partir de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las isoformas de MUC1 humanas conocidas en la técnica o descubiertas en el futuro, que incluyen, por ejemplo, isoformas de Uniprot 1, 2, 3, 4, 5, 6, Y, 8, 9, F, Y-LSP, S2, M6, ZD, T10, E2, and J13 (Uniprot P15941-1 a P15941-17, respectivamente). En algunas realizaciones, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos comprenden una secuencia de aminoácidos que es parte de la isoforma 1 de MUC1 humana en los que la secuencia de aminoácidos de la isoforma 1 de MUC1 humana se expone en la SEQ ID NÚM.: 1. En una realización específica, el polipéptido de MUC1 inmunogénico comprende los aminoácidos 24-225 y 1098-1255 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 1. En otra realización específica, el polipéptido de MUC1 inmunogénico comprende aminoácidos 22-225 y 946-1255 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 1. En algunas otras realizaciones específicas, el polipéptido de MUC1 inmunogénico comprende, o consiste en, la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8 (Polipéptido del plásmido 1027);
- (2) una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 4-537 de la SEQ ID NÚM.: 8;
- (3) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 24-537 de la SEQ ID NÚM.: 8;
- (4) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 16 (Polipéptido del plásmido 1197);
- (5) una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 4-517 de la SEQ ID NÚM.: 16; y
- (6) una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 4-517 de la SEQ ID NÚM.: 16, en la que en la SEQ ID NÚM.: 16 el aminoácido en la posición 513 es T.

En algunas realizaciones específicas, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos comprenden la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8 (Polipéptido del plásmido 1027) o la SEQ ID NÚM.: 16 (Polipéptido del plásmido 1197).

B-2. Polipéptidos de MSLN inmunogénicos

En un aspecto, la presente divulgación proporciona polipéptidos de MSLN inmunogénicos aislados derivados de un precursor de MSLN humano mediante la supresión de una porción de la secuencia del péptido señal entera del precursor de MSLN. En consecuencia, los polipéptidos de MSLN inmunogénicos comprenden la secuencia de aminoácidos de un precursor de MSLN humano nativo, en la que parte o la secuencia entera del péptido señal del precursor de MSLN está ausente. En algunas realizaciones, parte de, o la secuencia entera de anclaje de GPI de la MSLN humana nativa (es decir, aminoácidos 598-622 de la SEQ ID NÚM.: 2) también está ausente en el polipéptido de MSLN inmunogénico. Como se usa en la presente memoria, el término "MSLN humana" abarca cualquier isoforma de MSLN humana, tal como isoforma 1, 2, 3, o 4. En algunas realizaciones particulares, la MSLN humana es la isoforma 2 de MSLN humana.

En algunas realizaciones particulares, el polipéptido de MSLN inmunogénico aislado se selecciona del grupo que consiste en:

- 1) un polipéptido que comprende, o que consiste en, los aminoácidos 37-597 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 2;
- 2) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, 95%, 98%, o 99% idéntico a la secuencia de aminoácidos que consiste en aminoácidos 37-597 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 2;
- 3) un polipéptido que comprende, o que consiste en, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6, o aminoácidos 4-564 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6; and
- 4) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 93% - 99%, 94% - 98%, o 94% - 97% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6 ("Polipéptido de plásmido 1103").

B-3. Polipéptidos de TERT inmunogénicos

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona polipéptidos de TERT inmunogénicos aislados derivados de una proteína de TERT humana mediante la supresión de hasta 600 de los aminoácidos del extremo N-terminal de la proteína de TERT. En consecuencia, en algunas realizaciones, los polipéptidos de TERT inmunogénicos comprenden la secuencia de aminoácidos de la isoforma 1 de TERT expuesta en la SEQ ID NÚM.: 3, en la que hasta aproximadamente 600 aminoácidos del extremo N-terminal (amino del extremo terminal) de la secuencia de aminoácidos de la isoforma 1 de TERT están ausentes. Cualquier número de aminoácidos hasta 600 desde el extremo N-terminal de la isoforma 1 de TERT puede estar ausente en el polipéptido de TERT inmunogénico. Por ejemplo, los aminoácidos N-terminales desde la posición 1 hasta la posición 50, 100, 50, 200, 245, 300, 350, 400, 450, 500, 550, o 600 de la isoforma 1 de TERT de la SEQ ID NÚM.: 3 puede estar ausente del polipéptido de TERT inmunogénico. En consecuencia, un polipéptido de

TERT inmunogénico proporcionado por la presente divulgación puede comprender los aminoácidos 51-1132, 101-1132, 151-1132, 201-1132, 251-1132, 301-1132, 351-1132, 401-1132, 451-1132, 501-1132, o 551-1132 de la SEQ ID NÚM.: 3. Los polipéptidos de TERT inmunogénicos también se pueden construir de otras isoformas de TERT. Sin embargo, cuando los polipéptidos se construyen a partir de isoformas de TERT con truncamientos C-terminales, se prefiere suprimir menos aminoácidos del extremo N-terminal.

En algunas realizaciones adicionales, el polipéptido de TERT inmunogénico además comprende una o más mutaciones de aminoácidos que inactivan el dominio catalítico de TERT. Los ejemplos de tales mutaciones de aminoácidos incluyen la sustitución de ácido aspártico con alanina en la posición 712 de la SEQ ID NÚM.: 3 (D712A) y la sustitución de valina con isoleucina en la posición 713 de la SEQ ID NÚM.: 3 (V713I). En algunas realizaciones el polipéptido de TERT inmunogénico comprende amabas mutaciones D712A y V713I.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona un polipéptido de TERT inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 10 o aminoácidos 2-892 de la SEQ ID NÚM.: 10 ("Polipéptido del plásmido 1112"), o una variante funcional del polipéptido;
- 2) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 14 o aminoácidos 3-789 de la SEQ ID NÚM.: 14 ("Polipéptido del plásmido 1326"), o una variante funcional del polipéptido; y
- 3) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 12 o aminoácidos 4-591 de la SEQ ID NÚM.: 12 ("Polipéptido del plásmido 1330"), o una variante funcional del polipéptido.

C. Moléculas de ácido nucleico que codifican polipéptidos de TAA inmunogénicos

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico, cada una que codifica uno, dos, tres o más polipéptidos de TAA inmunogénicos separados que son proporcionados por la presente divulgación. Las moléculas de ácido nucleico pueden ser desoxirribonucleótidos (ADN) o ribonucleótidos (ARN). Por lo tanto, una molécula de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos descrita en la presente memoria en la que la timidina (T) que también puede ser uracilo (U), refleja las diferencias entre las estructuras químicas del ADN y ARN. Las moléculas de ácido nucleico pueden ser formas modificadas, formas de cadena simple o cadena doble, o formas lineales o circulares. Las moléculas de ácido nucleico se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica a la luz de la presente divulgación.

C-1. Constructos de antígeno único

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una molécula de ácido nucleico aislada, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico única, un polipéptido de MSLN inmunogénico único, o un polipéptido de TERT inmunogénico único proporcionado por la presente divulgación. Una molécula de ácido nucleico que codifica solo un polipéptido de TAA inmunogénico, tal como un polipéptido de MUC1 inmunogénico, un polipéptido de MSLN inmunogénico, o un TERT inmunogénico, también se denomina en la presente memoria como "constructo de antígeno único".

C-1a. Constructos de antígeno único MUC1

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican un polipéptidos de MUC1 inmunogénico proporcionado en la presente divulgación. El polipéptidos de MUC1 inmunogénico codificado por una molécula de ácido nucleico puede estar en forma citoplasmática (o cMUC1) o "forma unida a la membrana (o mMUC1). El término "forma unida a la membrana" se refiere a un polipéptidos de MUC1 inmunogénico que, después de expresarse a partir del ácido nucleico codificador por una célula huésped, se une, fija o asocia con la membrana de la célula huésped.

En algunas realizaciones específicas, las moléculas de ácido nucleico aisladas proporcionadas por la presente divulgación comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en:

- (1) un polipéptido de MUC1 inmunogénico que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8 (Polipéptido del plásmido 1027);
- (2) un polipéptido de MUC1 inmunogénico que comprende aminoácidos 4-537 de la SEQ ID NÚM.: 8;
- (3) un polipéptido de MUC1 inmunogénico que comprende aminoácidos 24-537 de la SEQ ID NÚM.: 8;
- (4) un polipéptido de MUC1 inmunogénico que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 16 (Polipéptido del plásmido 1197);
- (5) un polipéptido de MUC1 inmunogénico que comprende aminoácidos 4-517 de la SEQ ID NÚM.: 16;

- (6) un polipéptido de MUC1 inmunogénico que comprende aminoácidos 4-517 de la SEQ ID NÚM.: 16, en el que el aminoácido en la posición 513 es T; y
- (7) un polipéptido de MUC1 inmunogénico que comprende aminoácidos 24-225 and 946-1255 de la SEQ ID NÚM.: 1.

5 En algunas otras realizaciones específicas, las moléculas de ácido nucleico aisladas proporcionado por la presente divulgación comprenden una secuencia de nucleótidos, o una de sus variantes degeneradas, seleccionada del grupo que consiste en:

- (1) secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 7 (Plásmido 1027);
- (2) secuencia de nucleótidos que comprende los nucleótidos 10 - 1611 de la SEQ ID NÚM.: 7;
- 10 (3) secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 15 (Plásmido 1197); y
- (4) secuencia de nucleótidos que comprende los nucleótidos 10 -1551 de la SEQ ID NÚM.: 15;

C-1b. Constructos de antígeno único de MSLN

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican un polipéptido de MSLN inmunogénico proporcionado en la presente divulgación.

15 En algunas realizaciones particulares, la molécula de ácido nucleico aislada codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) polipéptido de MSLN inmunogénico que comprende, o que consiste en, aminoácidos 37-597 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 2;
- 20 2) polipéptido de MSLN inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, 95%, 98%, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos que consiste en aminoácidos 37-597 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 2;
- 3) polipéptido de MSLN inmunogénico que comprende, o que consiste en, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6; and
- 25 4) polipéptido de MSLN inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 93% - 99%, 94% - 98%, o 94% - 97% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6 ("Polipéptido de plásmido 1103").

En algunas otras realizaciones específicas, las moléculas de ácido nucleico aisladas proporcionadas por la presente divulgación comprenden una secuencia de nucleótidos, o una de sus variantes degeneradas, seleccionada del grupo que consiste en:

- 30 (1) secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 5; y
- (2) secuencia de nucleótidos que comprende los nucleótidos 10-1692 de la SEQ ID NÚM.: 5.

C-1c. Constructos de antígeno único de TERT

En algunas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican un polipéptido de TERT inmunogénico proporcionado en la presente divulgación.

35 Un polipéptidos de TERT inmunogénico codificado por un ácido nucleico proporcionado por la presente divulgación puede contener una supresión de un máximo de 600 aminoácidos del extremo N-terminal de la secuencia de aminoácidos de la isoforma 1 de TERT. En general, se puede esperar que un polipéptidos de TERT inmunogénico tenga una inmunogenicidad más fuerte si tiene una supresión de menos aminoácidos del extremo N-terminal de la proteína de TERT. El número de aminoácidos de extremo N-terminal que se pueden suprimir de la proteína de TERT se puede
40 determinar en función de cómo se desea usar o administrar la molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido. Por ejemplo, cuando la molécula de ácido nucleico se va a administrar usando un vector viral particular, se puede determinar la supresión en función de la capacidad del vector usado.

En algunas realizaciones, los polipéptidos de TERT inmunogénicos codificados por la molécula de ácido nucleicos comprenden una o más mutaciones de aminoácidos que inactivan el dominio catalítico de TERT. Los ejemplos de tales
45 mutaciones de aminoácidos incluyen la sustitución de ácido aspártico con alanina en la posición 712 de la SEQ ID NÚM.: 3 (D712A) y la sustitución de valina con isoleucina en la posición 713 de la SEQ ID NÚM.: 3 (V713I). En algunas realizaciones el polipéptido de TERT inmunogénico comprende ambas mutaciones D712A y V713I.

En algunas realizaciones específicas, las moléculas de ácido nucleico aisladas codifican un polipéptido de TERT inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) un polipéptido de TERT inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 10 o aminoácidos 2-892 de la SEQ ID NÚM.: 10 ("Polipéptido del plásmido 1112"), o una variante funcional del polipéptido;
- 2) un polipéptido de TERT inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 14 o aminoácidos 3-789 de la SEQ ID NÚM.: 14 ("Polipéptido del plásmido 1326", o una variante funcional del polipéptido; y
- 3) un polipéptido de TERT inmunogénico que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 12 o aminoácidos 4-591 de la SEQ ID NÚM.: 12 ("Polipéptido del plásmido 1330"), o una variante funcional del polipéptido.

En algunas realizaciones particulares, las moléculas de ácido nucleico aisladas comprenden una secuencia de nucleótidos, o una de sus variantes degeneradas, seleccionada del grupo que consiste en:

- (1) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 9 (TERT240);
- (2) la secuencia de nucleótidos que comprende los nucleótidos 4-2679 de la SEQ ID NÚM.: 9;
- (3) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 11 (TERT541);
- (4) la secuencia de nucleótidos que comprende los nucleótidos 10-1782 de la SEQ ID NÚM.: 11;
- (5) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 13 (TERT342); y
- (6) una secuencia de nucleótidos que comprende los nucleótidos 7-2373 de la SEQ ID NÚM.: 13.

C-2. Constructos de múltiples antígenos

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una molécula de ácido nucleico que codifican cada una dos, tres o más polipéptidos de TAA inmunogénicos diferentes. Una molécula de ácido nucleico que codifica más de un polipéptido TAA inmunogénico también se denomina "constructo de múltiples antígenos", "vacuna contra de múltiples antígenos", "plásmido de múltiples antígenos" y similares en la presente divulgación. Una molécula de ácido nucleico que codifica dos polipéptidos de TAA inmunogénicos diferentes también se denomina "constructo de antígeno dual", "vacuna de antígeno dual" o "plásmido de antígeno dual", etc., en esta divulgación. En esta divulgación, una molécula de ácido nucleico que codifica tres polipéptidos de TAA inmunogénicos diferentes también se denomina "constructo de antígeno triple", "vacuna de antígeno triple" o "plásmido de antígeno triple".

Los constructos de múltiples antígenos proporcionadas por la presente divulgación se pueden preparar usando diversas técnicas conocidas en la técnica a la luz de la divulgación. Por ejemplo, se puede construir un constructo de múltiples antígenos mediante la incorporación de múltiples promotores independientes en un plásmido único (Huang, Y., Z. Chen, *et al.* (2008) "Design, construction, and characterization of a dual-promoter multigenic DNA vaccine directed against an HIV-1 subtype C/B' recombinant." *J Acquir Immune Defic Syndr* 47(4): 403-411; Xu, K., Z. Y. Ling, *et al.* (2011). "Broad humoral and cellular immunity elicited by a bivalent DNA vaccine encoding HA and NP genes from an H5N1 virus." *Viral Immunol* 24(1): 45-56). El plásmido se puede manipular genéticamente para transportar múltiples casetes de expresión, cada uno de los cuales consiste en a) un promotor eucariota para iniciar la transcripción dependiente de ARN polimerasa, con o sin un elemento potenciador, b) un gen que codifica un antígeno diana, y c) una secuencia terminadora de transcripción. Tras la administración del plásmido al núcleo celular transfectado, se iniciará la transcripción de cada promotor, lo que da como resultado la producción de ARNm separados, cada uno de los cuales codifica uno de los antígenos diana. Los ARNm se traducirán independientemente, de este modo se producen los antígenos deseados.

Los constructos de múltiples antígenos proporcionados por la presente divulgación también se pueden construir mediante el uso de péptidos virales 2A (Szymczak, A. L. and D. A. Vignali (2005). "Development of 2A peptide-based strategies in the design of multicistronic vectors." *Expert Opin Biol Ther* 5(5): 627-638; de Felipe, P., G. A. Luke, *et al.* (2006). "E unum pluribus: multiple proteins from a self-processing polyprotein." *Trends Biotechnol* 24(2): 68-75; Luke, G. A., P. de Felipe, *et al.* (2008). "Occurrence, function and evolutionary origins of '2A-like' sequences in virus genomes." *J Gen Virol* 89(Pt 4): 1036-1042; Ibrahim, A., G. Vande Velde, *et al.* (2009). "Highly efficient multicistronic lentiviral vectors with peptide 2A sequences." *Hum Gene Ther* 20(8): 845-860; Kim, J. H., S. R. Lee, *et al.* (2011). "High cleavage efficiency of a 2A peptide derived from porcine teschovirus-1 in human cell lines, zebrafish and mice." *PLoS One* 6(4): e18556). Estos péptidos, también llamados casetes de escisión o CHYSEL (elementos de hidrolasa de acción en cis), tienen aproximadamente 20 aminoácidos de largo con un motivo D-V/I-EXNPGP carboxi-terminal altamente conservado (Tabla 19). Estos péptidos son de naturaleza rara, se encuentran más comúnmente en virus tales como virus de la fiebre aftosa (FMDV), virus de la rinitis equina A (ERAV), el virus de la rinitis equina B (ERBV), virus de la encefalomiocarditis (EMCV), teschovirus porcino (PTV) y virus Thata asigna (TAV) (Luke, G. A., P. de Felipe, *et al.* (2008). "Occurrence, function and evolutionary origins

of '2A-like' sequences in virus genomes." J Gen Virol 89(Pt 4): 1036-1042). Con una estrategia de expresión de múltiples antígenos basada en 2A, los genes que codifican múltiples antígenos diana se unen en un único marco de lectura abierto, separados por secuencias que codifican péptidos 2A virales. El marco de lectura abierto entero se puede clonar en un vector con un promotor y terminador únicos. Tras la administración de los constructos a una célula huésped, el ARNm que codifica los múltiples antígenos se transcribirá y traducirá como una poliproteína única. Durante la traducción de los péptidos 2A, los ribosomas omiten el enlace entre la glicina y prolina C-terminal. La omisión ribosómica actúa como una "escisión" autocatalítica cotraduccional que libera las secuencias peptídicas corriente arriba del péptido 2A de las corriente abajo. La incorporación de un péptido 2A entre dos antígenos proteicos puede producir la adición de -20 aminoácidos en el extremo C-terminal del polipéptido corriente arriba y 1 aminoácido (prolina) al extremo N-terminal de la proteína corriente abajo. En una adaptación de esta metodología, se pueden incorporar sitios de escisión de proteasas en el extremo N-terminal del casete 2A de modo que las proteasas ubicuas escindirán el casete de la proteína corriente arriba (Fang, J., S. Yi, *et al.* (2007). "An antibody delivery system for regulated expression of therapeutic levels of monoclonal antibodies *in vivo*." Mol Ther 15(6): 1153-1159).

Otra estrategia para construir los constructos de múltiples antígenos proporcionadas por la presente divulgación implica el uso de un sitio de entrada ribosómica interna, o IRES. Los sitios internos de entrada al ribosoma son elementos de ARN que se encuentran en las regiones 5' no traducidas de ciertas moléculas de ARN (Bonnal, S., C. Boutonnet, *et al.* (2003). "IRESdb: the Internal Ribosome Entry Site database." Nucleic Acids Res 31(1): 427-428). Atraen ribosomas eucariotas al ARN para facilitar la traducción de los marcos de lectura abiertos corriente abajo. A diferencia de la traducción dependiente del capuchón 7-metilguanosina celular normal, la traducción mediada por IRES se puede iniciar en codones AUG lejos dentro de una molécula de ARN. El proceso altamente eficiente se puede aprovechar para uso en vectores de expresión multi-cistrónicos (Bochkov, Y. A. and A. C. Palmenberg (2006). "Translational efficiency of EMCV IRES in bicistronic vectors is dependent upon IRES sequence and gene location." Biotechniques 41(3): 283-284, 286, 288). Típicamente, dos transgenes se insertan en un vector entre un promotor y un terminador de transcripción como dos marcos de lectura abiertos separados por un IRES. Tras la administración de los constructos a una célula huésped, se transcribirá un transcripto largo único que codifica ambos transgenes. El primer ORF se traducirá de la manera tradicional dependiente del capuchón, terminando en un codón de detención corriente arriba del IRES. El segundo ORF se traducirá de manera independiente del capuchón usando el IRES. De esta manera, se pueden producir dos proteínas independientes a partir de un ARNm único transcrito a partir de un vector con un casete de expresión único.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno dual que comprende dos secuencias de nucleótidos codificadoras, en el que cada una de las secuencias de nucleótidos codificadoras codifica un polipéptido de TAA inmunogénico individual. La estructura de tal constructo de antígeno dual se muestra en la fórmula (I):

TAA1-SPACER1-TAA2 (I),

en el que la fórmula (I):

(i) TAA1 y TAA2 son secuencias de nucleótidos, cada una de las cuales que codifica un polipéptido de TAA inmunogénico se selecciona del grupo que consiste en un polipéptido de MUC1 inmunogénico, un polipéptido de MSLN inmunogénico, y un polipéptido de TERT inmunogénico, en el que TAA1 y TAA2 codifican diferentes polipéptidos de TAA inmunogénicos; y

(ii) SPACER1 es una secuencia de nucleótidos espaciadora y puede estar ausente.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno dual de fórmula (I), en el que en la fórmula (I) TAA1 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, y TAA2 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico o polipéptido de TERT inmunogénico.

En algunas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno dual de fórmula (I), en el que en la fórmula (I) TAA1 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico, y TAA2 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico o polipéptido de TERT inmunogénico.

En algunas realizaciones adicionales, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno dual de fórmula (I), en el que la fórmula (I) TAA1 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico, and TAA2 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico o polipéptido de MSLN inmunogénico.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno dual de una fórmula seleccionada de un grupo que consiste en:

- (1) MUC1-2A-TERT (II)
- (2) MUC1-2A-MSLN (III)
- (3) MSLN-2A-TERT (IV)
- (4) MSLN-2A-MUC1 (V)
- (5) TERT-2A-MSLN (VI)
- (6) TERT-2A-MUC1 (VII)

en el que cada una de las fórmulas (II) - (VII): (i) MUC1, MSLN, y TERT representa una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, un polipéptido de MSLN inmunogénico, and un polipéptido de TERT inmunogénico, respectivamente, y (ii) 2A es una secuencia de nucleótidos que codifica un péptido 2A.

En algunos otros aspectos, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno triple que comprende tres secuencias de nucleótidos codificadoras en el que cada una de las secuencias de nucleótidos codificadoras expresa un polipéptido de TAA inmunogénico individual diferente. La estructura de un constructo de antígeno triple se muestra en la fórmula (VIII):

TAA1-SPACER1-TAA2-SPACER2-TAA3 (VIII)

en el que la fórmula (VIII):

- (i) TAA1, TAA2, y TAA3, cada una son una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TAA inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en un polipéptido de MUC1 inmunogénico, un polipéptido de MSLN inmunogénico, y un polipéptido de TERT inmunogénico, en el que cada TAA1, TAA2, y TAA3 codifican polipéptidos de TAA inmunogénicos diferentes; y
- (ii) SPACER1 y SPACER2 cada uno son una secuencia de nucleótidos espaciadora, en el que (a) SPACER1 y SPACER2 pueden ser iguales o diferentes y (b) SPACER1 puede estar ausente o SPACER2 puede estar ausente o SPACER1 y SPACER2 pueden estar presentes.

El término "secuencia de nucleótidos espaciadora" como se usa en la presente divulgación se refiere a una secuencia de nucleótidos que se inserta entre dos secuencias codificadoras o transgenes en un marco de lectura abierto de una molécula de ácido nucleico y funciona para permitir la coexpresión o traducción de dos productos génicos de la molécula de ácido nucleico. Los ejemplos de secuencias de nucleótidos espaciadoras que se pueden usar en los constructos de múltiples antígenos proporcionadas por la presente divulgación incluyen promotores eucariotas, secuencias de nucleótidos que codifican un péptido 2A y sitios de entrada ribosómicos internos (IRES). Los ejemplos de péptidos 2A incluyen el péptido del virus de la fiebre aftosa 2A (FMD2A), péptido del virus de la rinitis equina A 2A (ERA2A), péptido del virus de la rinitis equina 2A (ERB2A), péptido del virus de la encefalomiocarditis 2A (EMC2A), péptido del teschovirus 2A porcino (PT2A), y péptido 2A del virus Thossea asigna (T2A). Las secuencias de estos péptidos 2A se proporcionan en la Tabla 19.

En algunas realizaciones, SPACER1 y SPACER2 son, independientemente, una secuencia de nucleótidos que codifica un péptido 2A, o una secuencia de nucleótidos que codifica GGS GG.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno triple de fórmula (VIII), en el que en la fórmula (VIII) (i) TAA1 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, (ii) TAA2 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico, and (iii) TAA3 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico.

En algunas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno triple de fórmula (VIII), en el que en la fórmula (VIII) (i) TAA1 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, (ii) TAA2 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico, and (iii) TAA3 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico.

En algunas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno triple de fórmula (VIII), en el que en la fórmula (VIII) (i) TAA1 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico, (ii) TAA2 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico, and (iii) TAA3 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico.

En algunas otras realizaciones, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno triple de fórmula (VIII), en el que en la fórmula (VIII) (i) TAA1 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico,

(ii) TAA2 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, y (iii) TAA3 es una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico.

En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno triple de una fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 (1) MUC1-2A-MSLN-2A-TERT (IX)
- (2) MUC1-2A-TERT-2A-MSLN (X)
- (3) MSLN-2A-MUC1-2A-TERT (XI)
- (4) MSLN-2A-TERT-2A-MUC1 (XII)
- (5) TERT-2A-MUC1-2A-MSLN (XIII)
- 10 (6) TERT-2A-MSLN-2A-MUC1 (XIV)

en el que en cada una de las fórmulas (IX) - (XIV): (i) MUC1, MSLN, y TERT representan una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, un polipéptido de MSLN inmunogénico, and un polipéptido de TERT inmunogénico, respectivamente, y (ii) 2A es una secuencia de nucleótidos que codifica un péptido 2A.

15 El polipéptido de MSLN inmunogénico codificado por un constructo de múltiples antígenos puede ser una proteína de MSLN de longitud completa o un fragmento del mismo, tal como un fragmento citoplasmático, secretado, unido a membrana. En algunas realizaciones el constructo de múltiples antígenos comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) un polipéptido que comprende, o que consiste en, aminoácidos 37-597 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 2;
- 20 2) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, 95%, 98%, o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos que consiste en aminoácidos 37-597 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 2;
- 3) un polipéptido que comprende, o que consiste en, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6, o aminoácidos 4-564 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6; y
- 25 4) polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 93% - 99%, 94% - 98%, o 94% - 97% de identidad con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8 ("Polipéptido de plásmido 1103").

En algunas realizaciones particulares el constructo de múltiples antígenos comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 5 o una de sus variantes degeneradas.

30 El polipéptido de MUC1 inmunogénico codificado por un constructo de múltiples antígenos puede comprender (1) una secuencia de aminoácidos de 3 a 30 repeticiones en tándem de 20 aminoácidos de una proteína de MUC1 humana y (2) las secuencias de aminoácidos de la proteína de MUC1 humana que flanquean la región de VNTR. En algunas realizaciones el constructo de múltiples antígenos comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, en el que el polipéptido de MUC1 inmunogénico comprende o consiste en, la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- 35 (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8 (Polipéptido del plásmido 1027);
- (2) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 4-537 de la SEQ ID NÚM.: 8;
- (3) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 24-537 de la SEQ ID NÚM.: 8;
- (4) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 16 (Polipéptido del plásmido 1197);
- (5) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 4-517 de la SEQ ID NÚM.: 16; y
- 40 (6) una secuencia de aminoácidos que comprende aminoácidos 4-517 de la SEQ ID NÚM.: 16, con la condición de que el aminoácido en la posición 513 sea T.

En algunas realizaciones particulares, el constructo de múltiples antígenos comprende una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 7, una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 15, o una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 7 o 15.

45 El polipéptidos de TERT inmunogénico codificado por un constructo de múltiples antígenos puede ser la proteína de longitud completa o cualquier forma truncada. Se espera que la proteína de TERT de longitud completa genere respuestas

inmunes más fuertes que una forma trunca. Sin embargo, de acuerdo con el vector específico elegido para administrar el constructo, el vector puede no tener la capacidad de transportar el gen que codifica la proteína de TERT completa. Por lo tanto, las supresiones de algunos aminoácidos de la proteína se pueden hacer de tal manera que los transgenes encajen en un vector particular. Las supresiones de aminoácidos se pueden realizar desde el extremo N-terminal, extremo C-terminal o en cualquier parte de la secuencia de la proteína de TERT. Se pueden realizar supresiones adicionales para eliminar la señal de localización nuclear, de este modo se obtiene que los polipéptidos citoplasmáticos, aumenten el acceso a la maquinaria de procesamiento/presentación de antígeno celular. En algunas realizaciones, los aminoácidos hasta la posición 200, 300, 400, 500 o 600 del extremo N-terminal de la proteína de TERT están ausentes de los polipéptidos TERT inmunogénicos. Se pueden introducir mutaciones de aminoácidos adicionales para inactivar el dominio catalítico de TERT. Los ejemplos de tales mutaciones incluyen D712A y V713T.

En algunas realizaciones adicionales, el constructo de múltiples antígenos comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico, en el que el polipéptido de TERT inmunogénico comprende, o consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en;

- 1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 10 ("Polipéptido del plásmido 1112"; TERT 240);
- 2) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 12 ("Polipéptido del plásmido 1330"; TERT 541); y
- 3) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 14 ("Polipéptido del plásmido 1326"; TERT 343).

En algunas realizaciones particulares, el constructo de múltiples antígenos comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 9, 11, o 13, o una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 9, 11, o 13.

En algunas realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno dual que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico y un polipéptido de MSLN inmunogénico, que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (1) una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 18, 20, 22, o 24;
- (2) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 17, 19, 21, o 23; y
- (3) una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 17, 19, 21, o 23.

En algunas otras realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno dual que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico y un polipéptido de TERT inmunogénico, que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (1) una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 26, 28, 30, 32, o 34;
- (2) una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 25, 27, 29, 31, o 33; y
- (3) una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 25, 27, 29, 31, o 33.

En algunas otras realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno dual que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico y un polipéptido de TERT inmunogénico, que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (1) una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 36, 38, 40, o 42;
- (2) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 35, 37, 39, o 41; y
- (3) una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 35, 37, 39, o 41.

En algunas otras realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona un constructo de antígeno triple que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, un polipéptido de MSLN inmunogénico, y un polipéptido de TERT inmunogénico, que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (1) a secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, o 66;
- (2) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, o 65; y
- (3) una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, o 65.

D. Vectores que contienen una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido de TAA inmunogénico

Otro aspecto de la divulgación se refiere a vectores que contienen una o más de una cualquiera de las moléculas de ácido nucleico proporcionadas por la presente divulgación, que incluyen constructos de antígeno único, constructos de antígeno dual, constructos de antígeno triple, y otros constructos de múltiples antígenos. Los vectores son útiles para clonar o expresar los polipéptidos de TAA inmunogénicos codificados por las moléculas de ácido nucleico, o para administrar la molécula de ácido nucleico en una composición, tal como una vacuna, a una célula huésped o a un animal huésped, tal como un ser humano. En algunas realizaciones particulares, el vector comprende un constructo de antígeno triple que codifica un polipéptidos de MUC1 inmunogénico, un polipéptido MSLN inmunogénico y un polipéptidos de TERT inmunogénico, en el que el constructo de antígeno triple comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

- (1) una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, o 66;
- (2) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, o 65; y
- (3) una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, o 65.

Se puede preparar una amplia variedad de vectores para contener y expresar una molécula de ácido nucleico de la invención, tal como vectores de plásmidos, vectores cósmidos, vectores de fago y vectores virales.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un vector basado en plásmido que contiene una molécula de ácido nucleico de la invención. Los ejemplos de vectores de plásmidos adecuados incluyen pBR325, pUC18, pSKF, pET23D y pGB-2. Otros ejemplos de vectores de plásmidos, así como el procedimiento de construcción de dichos vectores, son descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 5.580.859, 5.589.466, 5.688.688, 5.814.482 y 5.580.859.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona vectores que se construyen a partir de virus, tales como retrovirus, alfavirus y adenovirus. Se describen ejemplos de vectores retrovirales en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 5.219.740, 5.716.613, 5.851.529, 5.591.624, 5.716.826, 5.716.832 y 5.817.491. Los ejemplos representativos de vectores que pueden generarse a partir de alfavirus se describen en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 5.091.309 y 5.217.879, 5.843.723 y 5.789.245.

En algunas realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona vectores adenovirales derivados de adenovirus de primates no humanos, tal como adenovirus de simio. Los ejemplos de tales vectores adenovirales, así como su preparación, son descritos en las publicaciones de solicitud PCT WO2005/071093 y WO 2010/086189, e incluyen vectores no replicantes contruidos a partir de adenovirus de simios, tales como ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd63, ChAd68, ChAd82, ChAd55, ChAd73, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2, y PanAd3, y vectores competentes en replicación construyeron adenovirus de simio Ad4 o Ad7. Se prefiere que en la construcción de vectores adenovirales a partir de los adenovirus simios, uno o más de los primeros genes de la región genómica del virus seleccionado de E1A, E1B, E2A, E2B, E3 y E4 sean suprimidos o se vuelvan no funcionales por supresión o mutación. En una realización particular, el vector se construye a partir de ChAd3 o ChAd68. También se pueden generar vectores adecuados a partir de otros virus tales como: (1) virus de la viruela, tales como el virus de la viruela canaria o el virus vaccinia Fisher-Hoch *et al.*, PNAS 86:317-321, 1989; Flexner *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 569:86-103, 1989; Flexner *et al.*, Vaccine 8:17-21, 1990; U.S. Pat. Nos. 4.603.112, 4.769.330 y 5.017.487; WO 89/01973); (2) SV40 (Mulligan *et al.*, Nature 277:108-114, 1979); (3) herpes (Kit, Adv. Exp. Med. Biol. 215:219-236, 1989; Patentes de los Estados Unidos Núm. 5.288.641); y (4) lentivirus tal como HIV (Poznansky, J. Virol. 65:532-536, 1991).

Los procedimientos de construcción de vectores son bien conocidos en la técnica. Los vectores de expresión típicamente incluyen uno o más elementos de control que están unidos operativamente a la secuencia de ácido nucleico para expresar. El término "elementos de control" se refiere colectivamente a regiones promotoras, señales de poliadenilación, secuencias de terminación de la transcripción, dominios reguladores corriente arriba, orígenes de replicación, sitios de entrada ribosómica internos ("IRES"), potenciadores y similares, que colectivamente permiten la replicación, transcripción y traducción de una secuencia codificadora en una célula receptora. No todos estos elementos de control necesitan estar siempre presentes siempre que la secuencia de codificación seleccionada sea capaz de replicarse, transcribirse y traducirse en una célula huésped adecuada. Los elementos de control se seleccionan en función de numerosos factores conocidos por los expertos en la técnica, tales como las células huésped específicas y la fuente o estructuras de otros componentes del vector. Para potenciar la expresión de un polipéptido TAA inmunogénico, se puede proporcionar una secuencia Kozak corriente arriba de la secuencia que codifica el polipéptido TAA inmunogénico. Para los vertebrados, una secuencia Kozak conocida es (GCC) NCCATGG, en la que N es A o G y GCC está menos conservado. Los ejemplos de secuencias de Kozak que se pueden usar incluyen GAACATGG, ACCAUGG, y ACCATGG.

E. Composiciones que comprenden un polipéptido de TAA inmunogénico (composiciones de polipéptidos)

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones de polipéptidos, que comprenden uno o más polipéptidos de TAA inmunogénicos aislados proporcionados por la presente divulgación ("composición de polipéptidos"). En algunas realizaciones, la composición de polipéptidos es una composición inmunogénica útil para provocar una respuesta inmune contra una proteína TAA en un mamífero, tal como un ratón, perro, primates no humanos o humanos. En algunas otras realizaciones, la composición de polipéptidos es una composición farmacéutica para administración a un ser humano. En otras realizaciones más, la composición de polipéptidos es una composición de vacuna útil para la inmunización de un mamífero, tal como un ser humano, para inhibir la proliferación celular anormal, para proporcionar protección contra el desarrollo de cáncer (usado como profiláctico) o para el tratamiento de trastornos (usado como agente terapéutico) asociados con la sobreexpresión de TAA, tal como cánceres.

Una composición de polipéptidos proporcionada por la presente divulgación puede contener un tipo único del polipéptido de TAA inmunogénico, tal como un polipéptido de MSLN inmunogénico, un polipéptido de MUC1 inmunogénico, o un polipéptido de TERT inmunogénico. Una composición también puede contener una combinación de dos o más tipos diferentes de polipéptidos de TAA inmunogénicos. Por ejemplo, una composición de polipéptidos puede contener polipéptidos de TAA inmunogénicos en cualquiera de las siguientes combinaciones:

- 1) un polipéptido de MSLN inmunogénico y un polipéptido de MUC1 inmunogénico;
- 2) un polipéptido de MSLN inmunogénico y un polipéptido de TERT; o
- 3) un polipéptido de MSLN inmunogénico, un polipéptido de MUC1 inmunogénico, y un polipéptido de TERT.

En algunas realizaciones, una composición de polipéptidos proporcionada por la presente divulgación, tal como una composición inmunogénica, una composición farmacéutica o una composición de vacuna, comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para composiciones inmunogénicas, farmacéuticas o de vacuna son conocidos en la técnica. Los ejemplos de excipientes adecuados que se pueden usar en las composiciones incluyen aceites biocompatibles, tales como aceite de colza, aceite de girasol, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de jojoba, escualano, escualeno, solución salina fisiológica, conservantes y agentes de control de la presión osmótica, gases portadores, agentes de control del pH, disolventes orgánicos, agentes hidrófobos, inhibidores enzimáticos, polímeros absorbentes de agua, tensioactivos, promotores de absorción, modificadores de pH y agentes antioxidantes.

El polipéptido TAA inmunogénico en una composición, particularmente una composición inmunogénica o una composición de vacuna, se puede unir, conjugar o incorporar de otro modo en un portador para la administración a un receptor. El término "portador" se refiere a una sustancia o estructura a la que se puede unir un polipéptido inmunogénico o asociarse de otro modo para la administración del polipéptido inmunogénico al receptor (por ejemplo, paciente). El portador mismo puede ser inmunogénico. Los ejemplos de portadores incluyen polipéptidos inmunogénicos, islas CpG inmunes, hemocianina de lapa (KLH), toxoide tetánico (TT), subunidad B de toxina del cólera (CTB), bacterias o fantasmas bacterianos, liposomas, quitosomas, virosomas, microesferas, células dendríticas o similares. Una o más moléculas de polipéptido TAA inmunogénicas se pueden unir a una molécula portadora única. Los procedimientos para unir un polipéptido inmunogénico a un portador son conocidos en la técnica.

Una composición de vacuna o composición inmunogénica proporcionada por la presente divulgación se puede usar en conjunción o combinación con uno o más inmunomoduladores o adyuvantes. Los inmunomoduladores o adyuvantes se pueden formular por separado de la composición de vacuna o composición inmunogénica, o pueden ser parte de la misma formulación de composición. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición de vacuna que comprende además uno o más inmunomoduladores o adyuvantes. A continuación son proporcionados ejemplos de inmunomoduladores y adyuvantes.

Las composiciones de polipéptidos, que incluyen las composiciones inmunogénicas y de vacuna, se pueden preparar en cualquier formas de dosis adecuadas, tal como formas líquidas (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones) y formas sólidas (por ejemplo, cápsulas, comprimidos o polvo), y por procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

F. Composiciones que comprenden una molécula de ácido nucleico TAA inmunogénica (composiciones de ácidos nucleicos)

La presente divulgación también proporciona composiciones de ácido nucleico, que comprenden una molécula o vector de ácido nucleico aislado proporcionado por la presente divulgación ("composición de ácido nucleico"). Las composiciones de ácidos nucleicos son útiles para provocar una respuesta inmune contra una proteína TAA *in vitro* o *in vivo* en un mamífero, que incluyen un ser humano. En algunas realizaciones, las composiciones de ácido nucleico son composiciones inmunogénicas o composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones particulares, la composición de ácido nucleico es una composición de vacuna de ADN para administración a los seres humanos para (1) inhibir la proliferación celular anormal, lo que proporciona protección contra el desarrollo de cáncer (usado como profiláctico), (2) tratamiento del cáncer (usado como un agente terapéutico) asociado

con la sobreexpresión de TAA, o (3) provocar una respuesta inmune contra un TAA humano particular, tal como MSLN, MUC1 o TERT. La molécula de ácido nucleico en la composición puede ser una molécula de ácido nucleico "desnuda", es decir, simplemente en forma de un ADN aislado libre de elementos que promueven la transfección o expresión. Alternativamente, la molécula de ácido nucleico en la composición se incorpora en un vector, tal como un vector de plásmido o un vector viral.

Una composición de ácido nucleico proporcionada por la presente divulgación puede comprender moléculas de ácido nucleico aisladas individuales que codifican cada una solo un tipo de polipéptido TAA inmunogénico, tal como un polipéptido MSLN inmunogénico, un polipéptido inmunogénico MUC1 o un polipéptidos de TERT inmunogénico.

Una composición de ácido nucleico puede comprender un constructo de múltiples antígenos que codifica dos o más tipos de polipéptidos de TAA inmunogénicos. Por ejemplo, un constructo de múltiples antígenos puede codificar dos o más polipéptidos de TAA inmunogénicos en cualquiera de las siguientes combinaciones:

(1) un polipéptido de MSLN inmunogénico y un polipéptido de MUC1 inmunogénico;

(2) un polipéptido de MSLN inmunogénico y un polipéptido de TERT inmunogénico;

(3) un polipéptido de MUC1 inmunogénico y un polipéptido de TERT inmunogénico; y

(4) un polipéptido de MSLN inmunogénico, un polipéptido de MUC1 inmunogénico, y un polipéptido de TERT inmunogénico.

En algunas realizaciones particulares, las composiciones proporcionadas por la presente divulgación comprenden un constructo de antígeno dual que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

(1) una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 18, 20, 22, o 24, 26, 28, 30, 32, o 34, 36, 38, 30, 40, o 42, ;

(2) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 17, 19, 21, o 23, 25, 27, 29, 31, o 33, 35, 37, 39, o 41; y

(3) una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 17, 19, 21, o 23, 25, 27, 29, 31, o 33, 35, 37, 39, o 41.

En algunas otras realizaciones particulares, las composiciones proporcionadas por la presente divulgación comprenden un constructo de antígeno triple que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

(1) una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, o 66;

(2) la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, o 65; y

(3) una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, o 65.

Las composiciones de ácido nucleico, tales como una composición farmacéutica o una composición de vacuna de ADN, también pueden comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para las composiciones de ácido nucleico, incluidas las composiciones de vacunas de ADN, son bien conocidos en la técnica. Dichos excipientes pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Los ejemplos de excipientes no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como el aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Los ejemplos de excipiente acuoso incluyen agua, soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, que incluyen solución salina y medios tamponados. Los excipientes adecuados también incluyen agentes que asisten en la captación celular de la molécula de polinucleótido. Los ejemplos de tales agentes son (i) productos químicos que modifican la permeabilidad celular, tal como bupivacaína, (ii) liposomas o partículas virales para la encapsulación del polinucleótido, o (iii) lípidos catiónicos o micropartículas de sílice, oro o tungsteno que se asocian con las polinucleótidos. Los liposomas aniónicos y neutros son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Liposomes: A Practical Approach, RPC New Ed, IRL press (1990), para una divulgación detallada de los procedimientos para fabricar liposomas) y son útiles para administrar una gran variedad de productos, que incluyen los polinucleótidos. Los lípidos catiónicos también se conocen en la técnica y se usan comúnmente para la administración de genes. Dichos lípidos incluyen Lipofectin.TM, también conocido como DOTMA (cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxy)propilo N,N,N-trimetilamonio), DOTAP (1,2-bis(oleiloxy)-3(trimetilamonio)propano), DDAB (bromuro de dimetildioctadecilamonio), DOGS (dioctadecilamidoglicil espermina) y derivados de colesterol tales como DCChol (3 beta-(N,N',N'-dimetil aminometano) -carbamoil) colesterol). Se puede encontrar una divulgación de estos lípidos catiónicos en los documentos EP 187,702, WO 90/11092, Patente de Estados Unidos N° 5,283,185, WO 91/15501, WO 95/26356 y Patente de Estados Unidos N° 5,527,928. Una formulación de lípidos catiónicos útil particular que se puede usar con la vacuna nucleica proporcionada por la divulgación es VAXFECTIN, que es una mezcla de un lípido catiónico (GAP-DMORIE) y un fosfolípido neutro (DPyPE) que, cuando se combina en un vehículo acuoso,

autoensamblado para formar liposomas. Los lípidos catiónicos para la administración de genes se usan preferiblemente en asociación con un lípido neutro tal como DOPE (dioleil fosfatidiletanolamina), como se describe en el documento WO 90/11092 como ejemplo. Además, un constructo de ácido nucleico, tal como un constructo de ADN, también se puede formular con un copolímero en bloque no iónico tal como CRL1005.

- 5 Una composición de vacuna de ácido nucleico o composición inmunogénica proporcionada por la presente divulgación se puede usar en conjunción o combinación con uno o más inmunomoduladores. Una composición de vacuna de ácido nucleico o composición inmunogénica proporcionada por la presente divulgación también se puede usar en conjunción o combinación con uno o más adyuvantes. Además, una composición de vacuna de ácido nucleico o composición inmunogénica proporcionada por la presente divulgación se puede usar en conjunción o combinación con uno o más inmunomoduladores y uno o más adyuvantes. Los inmunomoduladores o adyuvantes se pueden formular por separado de la composición nucleica, o pueden ser parte de la misma formulación de la composición. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición de vacuna de ácido nucleico que comprende además uno o más nmunomoduladores y/o uno o más adyuvantes. A continuación se proporcionan ejemplos de inmunomoduladores y adyuvantes.
- 10
- 15 Las composiciones de ácido nucleico, incluidas las composiciones de vacuna, se pueden preparar en cualquier forma de dosis adecuadas, tales como formas líquidas (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones) y formas sólidas (por ejemplo, cápsulas, comprimidos o polvo), y por procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

G. Usos de los polipéptidos de TAA inmunogénicos, moléculas de ácido nucleico, y composiciones

- 20 En otros aspectos, la presente divulgación proporciona procedimientos de usar los polipéptidos de TAA inmunogénicos, moléculas de ácido nucleico aisladas, y composiciones descritos en la presente memoria anteriormente.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para provocar una respuesta inmune contra un TAA en un mamífero, en particular un ser humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de (1) un polipéptido de TAA inmunogénico que es inmunogénica contra el TAA diana, (2) una molécula de ácido nucleico aislada que codifica uno o más polipéptidos de TAA inmunogénicos, (3) una composición que comprende uno o más polipéptidos de TAA inmunogénicos, o una composición que comprende una molécula de ácido nucleico aislada que codifica uno o más polipéptidos de TAA inmunogénicos. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para provocar una respuesta inmune contra MSLN en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de una composición de MSLN inmunogénica proporcionada por la presente divulgación, en el que la composición de MSLN inmunogénica se selecciona de: (1) un polipéptido de MSLN inmunogénico, (2) una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico, (3) una composición que comprende un polipéptido de MSLN inmunogénico, o (4) una composición que comprende una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico. En algunas otras realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para provocar una respuesta inmune contra MUC1 en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de una composición de MUC1 inmunogénica proporcionada por la presente divulgación, en el que la composición de MUC1 inmunogénica se selecciona de: (1) un polipéptido de MUC1 inmunogénico, (2) una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico, (3) una composición que comprende un polipéptido de MUC1 inmunogénico, o (4) una composición que comprende una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para provocar una respuesta inmune contra TERT en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de una composición de TERT inmunogénica proporcionada por la presente divulgación, en el que la composición de TERT inmunogénica se selecciona de: (1) un polipéptido de TERT inmunogénico, (2) una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico, (3) una composición que comprende un polipéptido de TERT inmunogénico, o (4) una composición que comprende una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico.

- 45 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para inhibir la proliferación celular anormal en un ser humano, en el que la proliferación celular anormal está asociada con la sobreexpresión de un TAA. El procedimiento comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de composición de TAA inmunogénica proporcionada por la presente divulgación que es inmunogénica contra el TAA sobreexpresado. La composición inmunogénica de TAA puede ser (1) un polipéptido TAA inmunogénico, (2) una molécula de ácido nucleico aislada que codifica uno o más polipéptidos de TAA inmunogénicos, (3) una composición que comprende un polipéptido TAA inmunogénico, o (4) una composición que comprende una molécula de ácido nucleico aislada que codifica uno o más polipéptidos de TAA inmunogénicos. La proliferación celular anormal puede estar en cualquier órgano o tejido de un ser humano, tal como mama, estómago, ovarios, pulmones, vejiga, intestino grueso (por ejemplo, colon y recto), riñones, páncreas y próstata. En algunas realizaciones, el procedimiento es para inhibir la proliferación celular anormal en la mama, ovarios, páncreas, colon, pulmón, estómago y recto.
- 50
- 55

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de cáncer en un ser humano en el que el cáncer se asocia con la sobre expresión de un TAA. El procedimiento comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de composición de TAA inmunogénica capaz de provocar una respuesta inmune contra el TAA sobreexpresado. La composición de TAA inmunogénica puede ser (1) un polipéptido de TAA inmunogénico, (2) una

molécula de ácido nucleico aislada que codifica uno o más polipéptidos de TAA inmunogénicos, (3) una composición que comprende un polipéptido de TAA inmunogénico, o (4) una composición que comprende una molécula de ácido nucleico aislada que codifica uno o más polipéptidos de TAA inmunogénicos.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar un cáncer en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de una composición de ácido nucleico proporcionada en la presente memoria anteriormente. Los ácidos nucleicos en la composición pueden ser un constructo de antígeno único que codifica solo un polipéptido TAA inmunogénico particular, tal como un polipéptido MSLN inmunogénico, un polipéptidos de MUC1 inmunogénico o un polipéptidos de TERT inmunogénico. Los ácidos nucleicos en la composición también pueden ser un constructo de múltiples antígenos que codifica dos, tres o más polipéptidos de TAA inmunogénicos diferentes.

En algunas realizaciones específicas, la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de un cáncer en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de una composición que comprende un constructo de antígeno dual. El constructo de antígeno dual puede codificar cualquiera de dos polipéptidos de TAA inmunogénicos diferentes seleccionados de: (1) un polipéptido de MSLN inmunogénico y un polipéptido de MUC1 inmunogénico; (2) un polipéptido de MSLN inmunogénico y un polipéptido de TERT inmunogénico; (3) un polipéptido de TERT inmunogénico y un polipéptido de MUC1 inmunogénico.

En algunas otras realizaciones específicas, la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de un cáncer en un ser humano, en el que el cáncer se asocia con la sobreexpresión de uno o más TAA seleccionados de MUC1, MSLN, y TERT, tal procedimiento comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de una composición que comprende un constructo de antígeno triple que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico, un polipéptido de MUC1 inmunogénico, y un polipéptido de TERT inmunogénico.

Cualquier cáncer que sobreexpresa el antígeno asociado a tumor MUC1, MSLN y/o TERT se puede tratar mediante un procedimiento proporcionado por la presente divulgación. Los ejemplos de cánceres incluyen cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón (tal como cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer colorrectal, cáncer gástrico y cáncer pancreático. En algunas realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de cáncer en un ser humano, que comprende administrar al ser humano una cantidad eficaz de una composición que comprende una construcción de antígeno triple, en la que el cáncer es (1) cáncer de mama, tal como cáncer de mama triple negativo, (2) cáncer de páncreas, tal como el adenocarcinoma ductal pancreático, o (3) cáncer de ovario, tal como adenocarcinoma de ovario.

Las composiciones de polipéptidos y ácidos nucleicos se pueden administrar a un animal, que incluye un ser humano, mediante numerosos procedimientos adecuados conocidos en la técnica. Los ejemplos de procedimientos adecuados incluyen: (1) administración intramuscular, intradérmica, intraepidérmica o subcutánea, (2) administración oral y (3) aplicación tópica (tal como aplicación ocular, intranasal e intravaginal). Un procedimiento particular de administración intradérmica o intraepidérmica de una vacuna de ácido nucleico que se puede usar es la administración de una pistola génica usando el dispositivo de administración de la vacuna de administración epidérmica mediada por partículas (PMEDTM) comercializado por PowderMed. PMED es un procedimiento sin aguja para administrar vacunas a animales o seres humanos. El sistema PMED implica la precipitación de ADN sobre partículas de oro microscópicas que después son impulsadas por gas helio hacia la epidermis. Las partículas de oro recubiertas de ADN se administran a las APC y los queratinocitos de la epidermis, y una vez dentro de los núcleos de estas células, el ADN se eluye del oro y se vuelve transcripcionalmente activo, lo que produce la proteína codificada. Un procedimiento particular para la administración intramuscular de una vacuna de ácido nucleico es la electroporación. La electroporación usa pulsos eléctricos controlados para crear poros temporales en la membrana celular, lo que facilita la captación celular de la vacuna de ácido nucleico inyectada en el músculo. Cuando es usada una CpG en combinación con una vacuna de ácido nucleico, la vacuna de CpG y de ácido nucleico puede ser coformulada en una formulación y la formulación se administra intramuscularmente por electroporación.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la cantidad eficaz del polipéptido TAA inmunogénico o ácido nucleico que codifica un polipéptido TAA inmunogénico en la composición que se administrará en un procedimiento dado proporcionado por la presente divulgación y dependerá de numerosos factores. En un procedimiento de tratamiento de cáncer, tal como el cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer de mama, los factores que se pueden considerar para determinar la cantidad eficaz del polipéptido TAA o ácido nucleico inmunogénico incluyen, pero sin limitación: (1) el individuo para tratar, que incluye el estado inmunitario y la salud del individuo, (2) la gravedad o etapa del cáncer para tratar, (3) los polipéptidos inmunogénicos TAA específicos usados o expresados, (4) el grado de protección o tratamiento deseado, (5) el procedimiento y esquema de administración, y (6) otros agentes terapéuticos (tales como adyuvantes o inmunomoduladores) usados. En el caso de las composiciones de vacunas de ácido nucleico, que incluyen las composiciones de vacuna de múltiples antígenos, el procedimiento de formulación y administración se encuentran entre los factores clave para determinar la dosis de ácido nucleico requerida para provocar una respuesta inmune eficaz. Por ejemplo, las cantidades eficaces del ácido nucleico pueden estar en el intervalo de 2 µg/dosis - 10 mg/dosis cuando la composición de la vacuna de ácido nucleico se formula como una solución acuosa y se administra por inyección de aguja hipodérmica o inyección neumática, mientras que solo se pueden requerir 16 ng/dosis-16 µg/dosis cuando el ácido nucleico se prepara como perlas de oro recubiertas y se administra mediante una tecnología de pistola génica. El intervalo

de dosis para una vacuna de ácido nucleico por electroporación generalmente está en el intervalo de 0,5 - 10 mg/dosis. En el caso de que la vacuna de ácido nucleico se administra junto con un CpG mediante electroporación en una coformulación, la dosis de la vacuna de ácido nucleico puede estar en el intervalo de 0,5 - 5 mg/dosis y la dosis de CpG está típicamente en el intervalo de 0,05 mg - 5 mg/dosis, tal como 0,05, 0,2, 0,6 o 1,2 mg/dosis por persona.

5 Las composiciones de vacuna de ácido nucleico o polipéptido de la presente divulgación se pueden usar en una estrategia de estímulo primario-refuerzo para inducir una respuesta inmune robusta y duradera. Los protocolos de vacunación de estímulo primario-refuerzo basados en inyecciones repetidas del mismo constructo inmunogénico son bien conocidos. En general, la primera dosis puede no producir inmunidad protectora, sino que solo "estimula inicialmente" el sistema inmune. Se desarrolla una respuesta inmune protectora después de la segunda o tercera dosis (los "refuerzos"). Los refuerzos se
10 realizan de acuerdo con técnicas convencionales, y también se pueden optimizar empíricamente en términos del esquema de administración, vía de administración, elección del adyuvante, dosis y secuencia potencial cuando se administra con otra vacuna. En una realización, las vacunas de ácido nucleico o polipéptido de la presente divulgación se usan en una estrategia convencional de estímulo primario-refuerzo homóloga, en la que la misma vacuna se administra al animal en múltiples dosis. En otra realización, las composiciones de vacuna de ácido nucleico o polipéptido se usan en una
15 vacunación estímulo primario-refuerzo heteróloga, en la que se administran diferentes tipos de vacunas que contienen los mismos antígenos a intervalos de tiempo predeterminados. Por ejemplo, un constructo de ácido nucleico se puede administrar en forma de un plásmido en la dosis inicial ("estímulo inicial") y como parte de un vector en las dosis posteriores ("refuerzo"), o viceversa.

20 Las composiciones de vacuna de polipéptido o ácido nucleico de la presente divulgación se pueden usar junto con uno o más adyuvantes. Los ejemplos de adyuvantes adecuados incluyen: (1) formulaciones de emulsión de aceite en agua (con o sin otros agentes inmunoestimulantes específicos tal como polipéptidos de muramilo o componentes de la pared celular bacteriana), tal como (a) MF59TM (Publicación PCT Núm. WO 90/14837; Chapter 10 in Vaccine design: the subunit and adjuvant approach, eds. Powell & Newman, Plenum Press 1995), que contiene 5% de escualeno, 0,5% de Tween 80 (monooleato de polioxietileno sorbitano) y 0,5% de Span 85 (trioleato de sorbitano) formulado en partículas submicrónicas usando un microfluidificador, (b) SAF, que contiene 10% de escualeno, 0,4% de Tween 80, 5% de polímero L121
25 bloqueado con plurónico, y thr-MDP microfluidificado en una emulsión submicrónica o agitado en vórtex para generar una emulsión de mayor tamaño de partícula y (c) sistema adyuvante RIBITM (RAS) (Ribi Immunochem, Hamilton, MT) que contiene 2% de escualeno, 0,2% de Tween 80, y uno o más componentes bacterianos de la pared celular, tal como monofosforilípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM), y el esqueleto de la pared celular (CWS); (2) adyuvantes de saponina, tal como QS21, STIMULONTM (Cambridge Bioscience, Worcester, MA), Abisco® (Isconova, Suecia) o Iscomatrix® (Commonwealth Serum Laboratories, Australia); (3) adyuvante completo de Freund (CFA) y adyuvante incompleto de Freund (IFA); (4) citoquinas, tal como interleuquinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12
30 (Publicación PCT No. WO 99/44636), etc), interferones (por ejemplo, interferón gamma), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF); (5) monofosforil lípido A (MPL) o MPL 3-O-desacilado (3dMPL), (WO 00/56358); (6) combinaciones de 3dMPL con QS21 y/o emulsiones de aceite en agua (EP-A-0835318, EP-A-0735898, EP-A-0761231); (7) oligonucleótidos que comprenden motivos CpG, es decir, que contienen al menos un dinucleótido CG, donde la citosina no está metilada (documentos WO 98/40100, WO 98/55495, WO 98/37919 y WO 98/52581); (8) un éter de polioxietileno o un éster de polioxietileno (documento WO 99/52549); (9) un tensioactivo de éster de polioxietilensorbitano en combinación con un octoxinol (documento WO 01/21207) o un tensioactivo de polioxietileno alquil éter o éster en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional tal como un octoxinol (documento WO 01/21152); (10) una saponina y un oligonucleótido inmunoestimulador (por ejemplo, un oligonucleótido CpG) (documento WO 00/62800); (11) sal metálica, que incluye sales de aluminio (alumbre), tal como fosfato de aluminio e hidróxido de aluminio; (12) una saponina y una emulsión de aceite en agua (documento WO 99/11241); y (13) una combinación de saponina (por ejemplo, QS21), 3dMPL e IM2 (WO 98/57659).

45 Además, para el tratamiento de un trastorno neoplásico, que incluye un cáncer, en un mamífero, las composiciones de polipéptidos o ácidos nucleicos, que incluyen las composiciones de vacunas, proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar en combinación con uno o más inmunomoduladores. El inmunomodulador puede ser un inhibidor de células inmunosupresoras (inhibidor de ISC) o un potenciador de células efectoras inmunes (potenciador de IEC). Además, se pueden usar uno o más inhibidores de ISCe en combinación con uno o más potenciadores de IEC. Los
50 inmunomoduladores se pueden administrar por cualquier procedimiento y vía adecuados, que incluyen (1) administración sistémica tal como administración intravenosa, intramuscular u oral, y (2) administración local tal como administración intradérmica y subcutánea. Cuando sea adecuado o adecuado, generalmente se prefiere la administración local respecto de la administración sistémica. La administración local de cualquier inmunomodulador se puede llevar a cabo en cualquier ubicación del cuerpo del mamífero que sea adecuada para la administración local de productos farmacéuticos; sin embargo, es más preferible que estos inmunomoduladores se administren localmente en proximidad estrecha al ganglio linfático que drena la vacuna.

60 Las composiciones, tal como una vacuna, pueden ser administradas simultánea o secuencialmente con cualquiera o todos los inmunomoduladores usados. De manera similar, cuando son usados dos o más inmunomoduladores, pueden ser administrados de forma simultánea o secuencial entre sí. En algunas realizaciones, una vacuna se administra simultáneamente (por ejemplo, en una mezcla) con respecto a un inmunomodulador, pero secuencialmente con respecto a uno o más inmunomoduladores adicionales. La coadministración de la vacuna y los inmunomoduladores puede incluir

casos en los que se administra la vacuna y al menos un inmunomodulador para que cada uno esté presente en el sitio de administración, tal como el ganglio linfático drenante de vacuna, al mismo tiempo, aunque el antígeno y los inmunomoduladores no se administran simultáneamente. La coadministración de la vacuna y los inmunomoduladores también puede incluir casos en los que la vacuna o el inmunomodulador se eliminan del sitio de administración, pero al menos un efecto celular de la vacuna o inmunomodulador eliminado persiste en el sitio de administración, tal como ganglio linfático drenante de vacuna, al menos hasta que se administren uno o más inmunomoduladores adicionales en el sitio de administración. En los casos en que una vacuna de ácido nucleico se administra en combinación con un CpG, la vacuna y el CpG pueden estar contenidos en una formulación única y administrarse juntos por cualquier procedimiento adecuado. En algunas realizaciones, la vacuna de ácido nucleico y CpG en una coformulación (mezcla) se administra mediante inyección intramuscular en combinación con electroporación.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador que es usado en combinación con la composición de polipéptidos o ácidos nucleicos es un inhibidor de ISCr.

Los ejemplos de inhibidores de SIC incluyen (1) inhibidores de la proteína quinasa, tal como imatinib, sorafenib, lapatinib, BIRB 796 y AZD-1152, AMG706, Zactima (ZD6474), MP-412, sorafenib (BAY 43-9006), dasatinib, CEP -701 (lestaurtinib), XL647, XL999, Tykerb (lapatinib), MLN518, (anteriormente conocido como CT53518), PKC412, ST1571, AEE 788, OSI-930, OSI-817, malato de sunitinibe (SUTENT), axitinib (AG-013736), erlotinib, gefitinib, axitinib, bosutinib, temsirolimus y nilotinib (AMN107). En algunas realizaciones particulares, el inhibidor de tirosina quinasa es sunitinib, sorafenib o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable (tal como un malato o un tosilato) de sunitinib o sorafenib; (2) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), tal como celecoxib y rofecoxib; (3) inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), tal como los ejemplos de inhibidores de la PDE5 incluyen avanafil, lodenafilo, mirodenafilo, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo y zaprinast, y (4) agentes de reticulación de ADN, como la ciclofosfamida.

En algunas realizaciones, el inmunomodulador que es usado en combinación con la composición de polipéptido o ácido nucleico es un potenciador de IEC. Se pueden usar dos o más potenciadores IEC juntos.

Los ejemplos de potenciadores IEC que pueden ser usados incluyen: (1) agonistas de TNFR, tal como agonistas de OX40, 4-1 BB (tal como BMS-663513), GITR (tal como TRX518) y CD40 (tal como anticuerpos agonistas CD40); (2) inhibidores de CTLA-4, tal como Ipilimumab y Tremelimumab; (3) agonistas de TLR, tal como CpG 7909 (5' TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT3'), CpG 24555 (5' TCGTCGTTTTTCGGTGCTTTT3') (CpG 24555); y CpG 10103 (5' TCGTCGTTTTTCGGTGCTTTT3'); (4) inhibidores de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1), tal como nivolumab y pembrolizumab; y (5) inhibidores de PD-L1, tal como atezolizumab, durvalumab y velumab; y (6) inhibidores de IDO1.

En algunas realizaciones, el potenciador de IEC es un anticuerpo agonista de CD40, que puede ser un anticuerpo anti-CD40 quimérico humano, humanizado o parcialmente humano. Los ejemplos de anticuerpos anti-CD40 agonistas específicos incluyen el anticuerpo monoclonal G28-5, mAb89, EA-5 o S2C6 y CP870.893. CP-870.893 es un anticuerpo anti-CD40 monoclonal (mAb) agonista completamente humano que se ha investigado clínicamente como una terapia antitumoral. La estructura y preparación de CP870.893 es desvelada en el documento WO2003041070 (donde el anticuerpo se identifica mediante el interno identificado "21.4.1" y las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada y la cadena ligera del anticuerpo se exponen en la SEQ ID Núm.: 40 y SEQ ID NÚM.: 41, respectivamente). Para uso en combinación con una composición de la presente divulgación, CP-870.893 se puede administrar por cualquier vía adecuada, tal como inyección intradérmica, subcutánea o intramuscular. La cantidad eficaz de CP870893 generalmente está en el intervalo de 0,01 - 0,25 mg/kg. En alguna realización, CP870893 se administra en una cantidad de 0,05 - 0,1 mg/kg.

En algunas otras realizaciones, el potenciador IEC es un inhibidor de CTLA-4, tal como Ipilimumab y Tremelimumab. El ipilimumab (también conocido como MEX-010 o MDX-101), comercializado como YERVOY, es un anticuerpo humano anti-CTLA-4 humano. También se puede hacer referencia al ipilimumab mediante su registro CAS Núm. 477202-00-9, y se desvela como anticuerpo 10DI en la publicación PCT Núm. WO 01/14424. Tremelimumab (también conocido como CP-675,206) es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano y tiene el número CAS 745013-59-6. Tremelimumab se desvela en la Patente de Estados Unidos Núm.: 6.682.736, donde se identifica como el anticuerpo 11,2.1 y las secuencias de aminoácidos de su cadena pesada y su cadena ligera se exponen en las SEQ ID Nros: 42 y 43, respectivamente. Para su uso en combinación con una composición proporcionada por la presente divulgación, Tremelimumab se puede administrar localmente, particularmente por vía intradérmica o subcutánea. La cantidad eficaz de tremelimumab administrado por vía intradérmica o subcutánea está típicamente en el intervalo de 5 a 200 mg/dosis por persona. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de Tremelimumab está en el intervalo de 10-150 mg/dosis por persona por dosis. En algunas realizaciones particulares, la cantidad eficaz de Tremelimumab es de aproximadamente 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 o 200 mg/dosis por persona.

En algunas otras realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1, tal como nivolumab, pembrolizumab, RN888 (anticuerpo anti-PD-1), Atezolizumab (mAb específicos de PD-L1 de Roche), Durvalumab (mAb específicos de PD-L1 de Astra Zeneca) y Avelumab (mAb específicos de PD-L1 de Merck). (Okazaki T *et al.*, International Immunology (2007); 19,7: 813-824, Sunshine J *et al.*, Curr Opin Pharmacol. 2015 Aug;23:32-8).

En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona el uso de un inmunomodulador con una vacuna, que incluye vacunas anti-cáncer, en el que el inmunomodulador es un inhibidor de la indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (también denominada "IDO1"). Se descubrió que IDO1 modula la función de las células inmunes a un fenotipo supresor y, por lo tanto, se consideró que explica en parte el escape tumoral de la vigilancia inmunitaria del huésped. La enzima degrada el aminoácido esencial triptofano en kinurenina y otros metabolitos. Se halló que estos metabolitos y la escasez de triptofano llevan a la supresión de la función de las células T efectoras y a la diferenciación aumentada de las células T reguladoras. Los inhibidores de IDO1 pueden ser moléculas grandes, tales como un anticuerpo, o una molécula pequeña, tal como un compuesto químico.

En algunas realizaciones particulares, la composición de polipéptido o ácido nucleico proporcionada por la presente divulgación se usa en combinación con un inhibidor IDO1 derivado de 1,2,5-oxadiazol descrito en el documento WO2010/005958. Los ejemplos de inhibidores de IDO1 derivados de 1,2,5-oxadiazol específicos incluyen los siguientes compuestos:

4-({2-[(aminosulfonil)amino]etil}amino)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;

4-({2-[(aminosulfonil)amino]etil}amino)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;

4-({2-[(aminosulfonil)amino]etil}amino)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;

4-({2-[(aminosulfonil)amino]etil}amino)-N'-hidroxi-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;

4-({2-[(aminosulfonil)amino]etil}amino)-N-(3-cyano-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida;

4-({2-[(aminosulfonil)amino]etil}amino)-N-[(4-bromo-2-furil)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida; o

4-({2-[(aminosulfonil)amino]etil}amino)-N-[(4-cloro-2-furil)metil]-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida.

Los inhibidores de IDO1 del derivado de 1,2,5-oxadiazol generalmente son administrados por vía oral una o dos veces por día y la cantidad eficaz por administración oral generalmente está en el intervalo de 25 mg - 1000 mg por dosis por paciente, tal como 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg o 1000 mg. En una realización particular, la composición de polipéptido o ácido nucleico proporcionada por la presente divulgación se usa en combinación con 4-({2-[(aminosulfonil)amino]etil}amino)-N-(3-bromo-4-fluorofenil)-N'-hidroxi-1,2,5-oxadiazol-3-carboximidamida administrada por vía oral dos veces al día a 25 mg o 50 mg por dosis. Los derivados de 1,2,5-oxadiazol pueden ser sintetizados como es descrito en la Patente de Estados Unidos Núm. 8.088.803.

En algunas otras realizaciones específicas, la composición de polipéptido o ácido nucleico proporcionada por la presente divulgación se usa en combinación con un inhibidor IDO1 de derivado de pirrolidina-2,5-diona descrito en el documento WO2015/173764. Los ejemplos de inhibidores específicos de derivados de pirrolidina-2,5-diona incluyen los siguientes compuestos:

3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona;

(3-2H)-3-(5-fluoro-1 H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona;

(-)-(R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona;

3-(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona;

(-)-(R)-3-(1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona;

3-(5-cloro-1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona;

(-)-(R)-3-(5-cloro-1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona;

3-(5-bromo-1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona;

3-(5,6-difluoro-1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona; y

3-(6-cloro-1H-indol-3-il)pirrolidin-2,5-diona.

Los inhibidores de IDO1 derivados de pirrolidina-2,5-diona se administran típicamente por vía oral una o dos veces al día y la cantidad eficaz por administración oral generalmente está en el intervalo de 50 mg - 1000 mg por dosis por paciente, como 125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg. En una realización particular, la composición de polipéptido o ácido nucleico proporcionada por la presente divulgación es usada en combinación con 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)pirrolidina-2,5-diona administrada por vía oral una vez por cada día a 125-100 mg por dosis por paciente. Los derivados de pirrolidina-2,5-diona pueden ser sintetizados como se describe en la publicación de solicitud de patente de Estados

Unidos US2015329525.

H. Ejemplos

Los siguientes ejemplos son proporcionados para ilustrar ciertas realizaciones de la invención.

Ejemplo 1. Construcción de constructos de antígeno único, antígeno dual y antígeno triple

5 El ejemplo 1 ilustra la construcción de constructos de antígeno único, constructos de antígeno doble y constructos de antígeno triple. A menos que se indique lo contrario, la referencia a las posiciones o residuos de aminoácidos de la proteína de MUC1, MSLN y TERT se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína precursora de la isoforma 1 MUC1 humana tal como se expone en la SEQ ID NÚM.: 1, secuencia de aminoácidos de la proteína precursora de isoforma 2 de mesotelina humana (MSLN) como se expone en la SEQ ID NÚM.: 2, y la secuencia de aminoácidos de la proteína precursora de isoforma 1 de TERT humana como se expone en la SEQ ID NÚM.: 3, respectivamente.

1A. Constructos de antígeno único

15 *Plásmido 1027 (MUC1).* El plásmido 1027 fue generado usando las técnicas de síntesis génica y el intercambio de fragmentos de restricción. La secuencia de aminoácidos de MUC1 humana con una región de VNTR de repetición en tándem 5X se envió a GeneArt para la optimización y síntesis génica. El gen que codifica el polipéptido se optimizó para la expresión, se sintetizó y se clonó. El marco de lectura abierto MUC-1 se escindió del vector GeneArt por digestión con NheI y BglII y se insertó en el plásmido pPJV7563 digerido de manera similar. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierta (ORF) 5 del plásmido 1027 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 7. La secuencia de aminoácidos codificada por el plásmido 1027 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 8.

20 *Plásmido 1103 (cMSLN).* El plásmido 1103 fue construido usando las técnicas de PCR e intercambio de fragmentos de restricción. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina se amplificó por PCR a partir del plásmido 1084 con los cebadores MSLN34 y MSLN598, lo que produce la adición de Los sitios de restricción NheI y BglII en los extremos 5' y 3' el amplicón, respectivamente. El amplicón se digirió con NheI y BglII y se insertó en el plásmido digerido de forma similar pPJV7563. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1103 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 5. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1103 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 6.

25 *Plásmido 1112 (TERT240).* El plásmido 1112 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de TERT se amplificó por PCR a partir del plásmido 1065 con los cebadores f pmed TERT 241G y r TERT co# pMed. El amplicón se clonó en los sitios NheI/BglII de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1112 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 9. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1112 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 10.

30 *Plásmido 1197 (cMUC1).* El plásmido 1197 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica MUC1 aminoácidos 22-225, 946-1255 se amplificó por PCR a partir del plásmido 1027 con los cebadores ID1197F y ID1197R. El amplicón se clonó en los sitios NheI/BglII de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1197 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 15. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1197 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 16.

35 *Plásmido 1326 (TERT343).* El plásmido 1326 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica TERT aminoácidos 344-1132 se amplificó por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores TertΔ343-F y Tert-R. El amplicón se clonó en los sitios NheI/BglII de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1326 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 13. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1326 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 14.

40 *Plásmido 1330 (TERT541).* El plásmido 1330 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica TERT aminoácidos 542-1132 se amplificó por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores TERT_{Δ541}-F y Tert-R. El amplicón se clonó en los sitios NheI/BglII de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1330 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 11. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1330 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 12.

1B. Constructos de antígenos duales

45 *Plásmido 1158 (cMSLN - PTV2A - Muc1).* El plásmido 1158 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina se amplificó por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f pmed NheI cMSLN y r PTV2A BamHI cMSLN. El gen que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1027 con los cebadores f1 PTV2A Muc, f2 PTV2A, y r pmed BglII Muc. La PCR produjo la adición de las secuencias de PTV 2 A superpuestas en el extremo 3' de cMSLN y el extremo 5' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios NheI/BglII de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1158 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 23. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1158 es

expuesta en la SEQ ID NÚM.: 24.

Plásmido 1159 (Muc1 - PT2A - cMSLN). El plásmido 1159 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f1 PTV2A cMSLN, f2 PTV2A, y r pmed Bgl cMSLN. El gen que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1027 con los cebadores f pmed Nhe Muc y r PTV2A Bamh Muc. La PCR produjo la adición de las secuencias de PTV 2 A superpuestas en el extremo 5' de cMSLN y el extremo 3' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1159 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 21. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1159 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 22.

Plásmido 1269 (Muc1 - Ter240). El plásmido 1269 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de la telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f tg link Ter240 y r pmed Bgl Ter240. El gen que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1027 con los cebadores f pmed Nhe Muc y r link muc. La PCR produjo la adición de un ligador de GGSGG superpuesto en el extremo 5' de Tert y el extremo 3' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1269 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 25. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1269 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 26.

Plásmido 1270 (Muc1 - ERB2A - Ter240). El plásmido 1270 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de la telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f2 ERBV2A, f1 ERBV2A Ter240, y r pmed Bgl Ter240. El gen que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1027 con los cebadores f pmed Nhe Muc y r ERB2A Bamh Muc. La PCR produjo la adición de la secuencia de ERBV 2A superpuesta en el extremo 5' de Tert y el extremo 3' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1270 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 27. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1270 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 28.

Plásmido 1271 (Ter240 - ERB2A - Muc1). El plásmido 1271 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de la telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f pmed Nhe Ter240 y r ERB2A Bamh Ter240. El gen que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1027 con los cebadores f2 ERBV2A, f1 ERBV2A Muc, y r pmed Bgl Muc. La PCR produjo la adición de las secuencias de ERBV 2A superpuestas en el extremo 3' de Tert y el extremo 5' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1271 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 29. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1271 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 30.

Plásmido 1272 (Ter240 - T2A - cMSLN). El plásmido 1272 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de la telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f pmed Nhe Ter240 y r T2A Tert240. El gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f2 T2A, f1 T2A cMSLN, y r pmed Bgl cMSLN. La PCR produjo la adición de las secuencias de TAV 2A superpuestas en el extremo 3' de Tert y el extremo 5' de cMSLN. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1272 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 35. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1272 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 36.

Plásmido 1273 (Tert240 - cMSLN). El plásmido 1273 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de la telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f pmed Nhe Ter240 y r link Tert240. El gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f tert ink cMSLN y r pmed Bgl cMSLN. La PCR produjo la adición de un ligador de GGSGG superpuesto en el extremo 3' de Tert y el extremo 5' de cMSLN. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1273 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 37. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1273 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 38.

Plásmido 1274 (cMSLN - T2A - Tert240). El plásmido 1274 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de la telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f2 T2A, f1 T2A Tert240 y r pmed Bgl Ter240. El gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN y r T2A Bamh cMSLN. La PCR produjo la adición de las secuencias de TAV 2A superpuestas en el extremo 5' de Tert y el extremo 3' de cMSLN. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe

I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1274 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 39. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1274 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 40.

5 *Plásmido 1275 (cMSLN - Tert240)*. El plásmido 1275 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f tg link Ter240 y r pmed Bgl Ter240. El gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN y r link cMSLN. La PCR produjo la adición de un ligador de GGSGG superpuesto en el extremo 5' de Tert y el extremo 3' de cMSLN. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1275 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 41. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1275 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 42.

10 *Plásmido 1286 (cMuc1 - ERB2A - Tert240)*. El plásmido 1286 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de la telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f2 ERBV2A, f1 ERBV2A Ter240, y r pmed Bgl Ter240. El gen que codifica human Mucin- 1 aminoácidos 22-225, 946-1255 fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1197 con los cebadores f pmed Nhe cytMuc y r ERB2A Bamh Muc. La PCR produjo la adición de las secuencias de ERBV 2A superpuestas en el extremo 5' de Tert y el extremo 3' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1286 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 31. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1286 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 32.

Plásmido 1287 (Tert240 - ERB2A - cMuc1). El plásmido 1287 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 241-1132 de la telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f pmed Nhe Ter240 y r ERB2A Bamh Ter240. El gen que codifica Mucina-1 humana aminoacids 22-225, 946-1255 fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1197 con los cebadores f2 ERBV2A, f1 ERBV2A cMuc, y r pmed Bgl Muc. La PCR produjo la adición de las secuencias de ERBV 2A superpuestas en el extremo 3' de Tert y el extremo 5' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1287 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 33. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1287 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 34.

30 *Plásmido 1313 (Muc1 - EMC2A - cMSLN)*. El plásmido 1313 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores EMCV_cMSLN_F - 33, EMCV2A_F - 34 y pMED_cMSLN_R - 37. El gen que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1027 con los cebadores pMED_MUC1_F - 31, EMCV2A_R - 36, y EMCV_Muc1_R - 35. La PCR produjo la adición de overlapping EMCV 2A sequences en el extremo 5' de cMSLN y el extremo 3' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1313 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 19. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1313 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 20.

40 *Plásmido 1316 (cMSLN - EMC2A - Muc1)*. El plásmido 1316 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN y r EM2A Bamh cMSLN. El gen que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1027 con los cebadores f1 EM2A Muc, f2 EMCV2A, y r pmed Bgl Muc. La PCR produjo la adición de las secuencias de EMCV 2A superpuestas en el extremo 3' de cMSLN y el extremo 5' de Muc1. Los amplicones fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1316 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 17. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1316 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 18.

1C. Constructos de antígeno triple

50 *Plásmido 1317 (Muc1 - EMC2A - cMSLN - T2A - Tert240)*. El plásmido 1317 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1, un péptido de EMCV 2A, y la mitad amino terminal del precursor de mesotelina fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1313 con los cebadores f pmed Nhe Muc y r MSLN 1051 - 1033. Los genes que codifican la mitad de carboxi terminal del precursor de mesotelina, un péptido de TAV 2A, y los aminoácidos 241-1132 de telomerasa humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1274 con los cebadores f MSLN 1028 -1051 y r pmed Bgl Ter240. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1317 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 43. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1317 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 44.

Plásmido 1318 (Muc1 - ERB2A - Tert240 - T2A - cMSLN). El plásmido 1318 fue construido usando las técnicas de PCR

- y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifican los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1, un péptido de ERBV 2A, y la mitad de amino terminal de telomerasa humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1270 con los cebadores f pmed Nhe Muc y r tert 1602 -1579. Los genes que codifica la mitad carboxi terminal de telomerasa, un péptido de TAV 2A, y los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1272 con los cebadores f tert 1584-1607 y r pmed Bgl cMSLN. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1318 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 45. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1318 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 46.
- 10 *Plásmido 1319 (cMSLN - EMC2A - Muc1 - ERB2A - Tert240).* El plásmido 1319 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifican los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana, un péptido de EMCV 2A, y la mitad amino terminal de Mucina-1 humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1316 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN y r muc 986 - 963. Los genes que codifican la mitad carboxi terminal de Mucina-1, un péptido de ERBV 2A, y los aminoácidos 241-1132 de telomerasa humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1270 con los cebadores f Muc 960 - 983 y r pmed Bgl Ter240. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1319 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 47. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1319 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 48.
- 20 *Plásmido 1320 (cMSLN - T2A - Tert240 - ERB2A - Muc1).* El plásmido 1320 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana, un péptido de TAV 2A, y la mitad amino terminal de telomerasa humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1274 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN y r tert 1602 -1579. Los genes que codifican la mitad carboxi terminal de telomerasa, un péptido de ERBV 2A, y los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1271 con los cebadores f tert 1584 -1607 y r pmed Bgl Muc. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1320 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 49. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1320 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 50.
- 30 *Plásmido 1321 (Tert240 - T2A - cMSLN - EMC2A - Muc1).* El plásmido 1321 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica la mitad amino terminal de telomerasa humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1112 con los cebadores f pmed Nhe Ter240 y r tert 1602 -1579. Los genes que codifican la mitad carboxi terminal de telomerasa, un péptido de TAV 2A, y la mitad amino terminal del precursor humano de mesotelina fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1272 con los cebadores f tert 1584 -1607 y r MSLN 1051 - 1033. Los genes que codifican la mitad carboxi terminal del precursor humano de mesotelina, un péptido de EMCV 2A, y los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1316 con los cebadores f MSLN 1028 -1051 y r pmed Bgl Muc. Los tres amplicones parcialmente superpuestos fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1321 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 51. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1321 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 52.
- 40 *Plásmido 1322 (Tert240 - ERB2A - Muc1 - EMC2A - cMSLN).* El plásmido 1322 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifica los aminoácidos 241-1132 de telomerasa humana, un péptido de ERBV 2A, y la mitad amino terminal de Mucina-1 humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1271 con los cebadores f pmed Nhe Ter240 y r muc 986 - 963. Los genes que codifican la mitad carboxi terminal de Mucin-1, un péptido de EMCV 2A, y los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1313 con los cebadores f Muc 960 - 983 y r pmed Bgl cMSLN. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1322 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 53. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1322 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 54.
- 50 *Plásmido 1351 (Muc1 - EMC2A - cMSLN - T2A - Tert541).* El plásmido 1351 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1, un péptido EMCV 2A, y el precursor de mesotelina humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1313 con los cebadores f pmed Nhe Muc y r T2A Bamh cMSLN. Los genes que codifican un péptido de TAV 2A y telomerasa humana aminoácidos 541-1132 fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1330 con los cebadores f1 T2A Tert d541, f2 T2A, y r pmed Bgl Ter240. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1351 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 55. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1351 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 56.
- 60 *Plásmido 1352 (cMSLN - EMC2A - Muc1 - ERB2A - Tert541).* El plásmido 1352 fue construido usando las técnicas de

PCR y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana, un péptido de EMCV 2A, y Mucina-1 humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1316 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN y r ERB2A Bamh Muc. Los genes que codifican un péptido de ERBV 2A y telomerasa humana aminoácidos 541-1132 fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1330 con los cebadores f1 ERBV2A Tert d541, f2 ERBV2A, y r pmed Bgl Ter240. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1352 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 57. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1352 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 58.

Plásmido 1353 (cMSLN - T2A - Tert541 - ERB2A - Muc1). El plásmido 1353 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN, r2 T2A, y r T2A Bamh cMSLN. Los genes que codifican un péptido de TAV 2A, telomerasa humana aminoácidos 541-1132, un péptido de ERBV 2A, y los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1271 con los cebadores f1 T2A Tert d541 y r pmed Bgl Muc. Los amplicones parcialmente superpuestos se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1353 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 59. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1353 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 60.

Plásmido 1354 (Muc1 - EMC2A - cMSLN - T2A - Tert342). El plásmido 1354 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifica los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1, un péptido de EMCV 2A, y el precursor de mesotelina humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1313 con los cebadores f pmed Nhe Muc y r T2A Bamh cMSLN. Los genes que codifican un péptido de TAV 2A y aminoácidos 342-1132 de telomerasa humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1326 con los cebadores f1 T2A Tert d342, f2 T2A, y r pmed Bgl Ter240. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1354 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 61. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1354 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 62.

Plásmido 1355 (cMSLN - EMC2A - Muc1 - ERB2A - Tert342). El plásmido 1355 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, los genes que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana, un péptido de EMCV 2A, y Mucina-1 humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1316 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN y r ERB2A Bamh Muc. Los genes que codifican un péptido de ERBV 2A, y aminoácidos 342-1132 de telomerasa humana fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1326 con los cebadores f1 ERBV2A Tert d342, f2 ERBV2A, y r pmed Bgl Ter240. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1355 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 63. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1355 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 64.

Plásmido 1356 (cMSLN - T2A - Tert342 - ERB2A - Muc1). El plásmido 1356 fue construido usando las técnicas de PCR y clonación Seamless. En primer lugar, el gen que codifica los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana fue amplificado por PCR a partir del plásmido 1103 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN, r2 T2A, y r T2A Bamh cMSLN. Los genes que codifican un péptido de TAV 2A, aminoácidos 342-1132 de telomerasa humana, un péptido de ERBV 2A, y los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fueron amplificados por PCR a partir del plásmido 1271 con los cebadores f1 T2A Tert d342 y r pmed Bgl Muc. Los amplicones parcialmente superpuestos se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. El clon resultante #3 contenía una mutación de base única no deseada. Para corregir la mutación, la PCR contenía una mutación no deseada de base única. Para corregir la mutación, se repitieron PCR y clonación Seamless usando el clon #3 como molde. Los genes que codifican los aminoácidos 37-597 del precursor de mesotelina humana, un péptido de TAV 2A, y la mitad amino terminal de telomerasa humana fueron amplificados por PCR a partir del clon #3 con los cebadores f pmed Nhe cMSLN y r tert 1602 -1579. Los genes que codifican la mita carboxi terminal de telomerasa, un péptido de ERBV 2A, y los aminoácidos 2-225, 946-1255 de Mucina-1 fueron amplificados por PCR a partir de l clon #3 con los cebadores f tert 1584 -1607 y r pmed Bgl Muc. Los amplicones superpuestos parcialmente se digirieron con Dpn I, fueron mezclados en conjunto, y clonados en los sitios Nhe I/Bgl II de pPJV7563 mediante la clonación Seamless. La secuencia de nucleótidos del marco de lectura abierto del Plásmido 1356 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 65. La secuencia de aminoácidos codificada por el Plásmido 1356 es expuesta en la SEQ ID NÚM.: 66.

1D. Construcción del vector

Los vectores para expresar constructos de antígeno único o múltiple fueron construidos a partir de secuencias genómicas de Ad68 de adenovirus de chimpancé. Tres versiones del esqueleto de AdC68 sin transgenes (denominadas "vectores vacíos") se diseñaron *in silico*. Los vectores diferían solo en la extensión de las supresiones E1 y E3 que se manipularon en los virus para hacerlos incompetentes para la replicación y crear espacio para la inserción del transgén. Los vectores AdC68W y AdC68X fueron descritos en la solicitud de patente internacional WO2015/063647A1. El vector AdC68Y, que porta las supresiones de las bases 456-3256 y 27476-31831, se manipuló genéticamente para tener mejores propiedades de crecimiento sobre AdC68X y una mayor capacidad de transporte de transgén que AdC68W. Los tres

vectores vacíos se sintetizaron bioquímicamente en un proceso de múltiples etapas usando síntesis de oligo *in vitro* y posterior ensamblaje intermedio mediado por recombinación en *Escherichia coli* (*E. coli*) y levadura. Los marcos de lectura abiertos que codifican los diversos polipéptidos de TAA inmunogénicos fueron amplificados por PCR a partir de los plásmidos descritos en los Ejemplos. Después, los marcos de lectura abiertos se insertaron en los bácmidos de vectores vacíos. Los genomas virales recombinantes se liberaron de los bácmidos por digestión con *PacI* y los ácidos nucleicos linealizados se transfectaron en una línea celular HEK293 adherente complementaria E1. Tras los efectos citopáticos visibles y la formación de focos de adenovirus, los cultivos se recolectaron mediante múltiples rondas de congelación/descongelación para liberar el virus de las células. Los virus fueron amplificados y purificaron por técnicas estándares.

10 **Ejemplo 2. Inmunogenicidad de constructos de antígeno únicos de muc1 inmunogénica**

Estudio en ratones HLA-A2/DR1

Diseño del estudio. Doce ratones HLA-A2/DR1 de género mixto fueron estimulados el día 0 y recibieron un refuerzo el día 14 con el constructo de ADN del Plásmido 1027 (que codifica el polipéptidos de MUC1 inmunogénico unido a la membrana de la SEQ ID NÚM.: 8) o el Plásmido 1197 (que codifica el polipéptido de MUC1 inmunogénico citosólico de la SEQ ID NÚM.: 16) usando el procedimiento PMED. El día 21, se sacrificaron los ratones y se evaluaron los esplenocitos para determinar la inmunogenicidad celular específica de MUC1 en un ensayo ELISpot de interferón gamma (IFN- γ) y tinción de citoquinas intracelulares (ICS).

Administración epidérmica mediada por partículas (PMED). MED es un procedimiento sin aguja para administrar vacunas de ácido nucleico a un animal o ser humano. El sistema PMED implica la precipitación de ADN sobre partículas de oro microscópicas que después son impulsadas por gas helio hacia la epidermis. El ND10, un dispositivo de uso único, usa helio presurizado de un cilindro interno para administrar las partículas de oro y el X15, un dispositivo de administración repetidor, usa un tanque de helio externo que está conectado al X15 a través de una manguera de alta presión para administrar las partículas de oro. Ambos dispositivos se usaron en estudios para administrar los plásmidos de ADN MUC1. La partícula de oro tenía usualmente 1-3 μm de diámetro y las partículas se formularon para contener 2 μg de plásmidos de ADN de antígeno por 1 mg de partículas de oro Sharpe, M. *et al.*: P. Protection of mice from H5N1 influenza challenge by prophylactic DNA vaccination using particle mediated epidermal delivery. *Vaccine*, 2007, 25(34): 6392-98; Roberts LK, *et al.*: Clinical safety and efficacy of a powdered Hepatitis B nucleic acid vaccine delivered to the epidermis by a commercial prototype device. *Vaccine*, 2005; 23(40):4867-78.

Ensayo de IFN- γ ELISpot. Los esplenocitos de animales individuales fueron coincubados por triplicado con péptidos individuales específicos de Ag (cada péptido a 2-10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2,5-5e5 células por pocillo) o mezclas de péptidos específicos de Ag 15mer (superpuestos en 11 aminoácidos, que abarcan la secuencia completa de aminoácidos específicos de Ag; cada péptido a 2-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1,25-5e5 células por pocillo) en placas ELISPOT de IFN- γ (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y las Tablas 15-17). Las placas fueron incubadas durante ~16 horas a 37 °C, CO₂ 5%, después fueron lavadas y desarrolladas, según las instrucciones del fabricante. El número de células formadoras de manchas IFN- γ (SFC) fue contado con un lector CTL. Se calculó el promedio de los triplicados y se resta la respuesta de los pocillos de control negativo, que no contenían péptidos. Los recuentos de SFC después se normalizaron para describir la respuesta por 1 e6 esplenocitos. Las respuestas específicas de antígeno en las tablas representan la suma de las respuestas a los péptidos o mezclas de péptidos específicos de Ag.

Ensayo ICS. Los esplenocitos de animales individuales fueron coincubados con péptidos específicos de Ag restringidos con H-2b, HLA-A2 o HLA-A24 (cada péptido a 5-10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1-2e6 esplenocitos por pocillo) o mezclas de péptidos específicos de Ag de 15 mer (superpuestos en 11 aminoácidos, que abarcan la secuencia de aminoácidos específicos de Ag; cada péptido a 2-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1-2e6 esplenocitos por pocillo) en placas de cultivo de tejidos de placa de 96 pocillos con fondo en U (véase también Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tablas 15-17). Las placas fueron incubadas -16 horas a 37 °C, CO₂ 5%. Después, las células fueron teñidas para detectar la expresión intracelular de IFN- γ y de las células T CD8 + y fueron fijadas. Las células fueron adquiridas en un citómetro de flujo. Los datos se presentaron por animal como frecuencia de péptidos Ag o mezclas de péptidos de células T IFN- γ + CD8 + específicas de Ag después de la sustracción de las respuestas obtenidas en los pocillos de control negativo, que no contenían péptido.

Ensayo ELISA sándwich. El ensayo ELISA sándwich estándar fue realizado usando los instrumentos de automatización Tecan Evo, Biomek Fx^P y BioTek 405 Select TS. Las microplacas de 384 pocillos (pocillo plano, alta unión) se revistieron con 25 μl /pocillo con MUC1 humano 1,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ o proteína MSLN humana (antígeno) en 1X PBS, e incubadas durante la noche a 4 °C. A la mañana siguiente, las placas fueron bloqueadas durante una hora a TA con FBS 5% en PBS con Tween 20 0,05% (PBS-T). Se preparó suero de ratón a una dilución inicial de 1/100 en PBS-T en placas de 96 pocillos con fondo en U. El Tecan Evo realizó diluciones seriadas semilog en PBS-T en 9 puntos de incremento de dilución, seguido del sellado de 25 μl /pocillo de suero diluido de las placas de 96 pocillos a las placas de 384 pocillos. Las placas de 384 pocillos se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador a 600 rpm, después, usando el lavador de placas BioTek EL 405 Select TS, las placas se lavaron 4 veces en PBS-T. El anticuerpo secundario anti-IgG-HRP de ratón se diluyó a una dilución adecuada y se selló con Biomek Fx^P a 25 μl /pocillo en placas de 384 pocillos, y se incubó durante 1 hora a TA en un agitador a 600 RPM, seguido de 5 lavados repetidos. Usando el Biomek Fx^P, las placas fueron selladas a 25 μl /pocillo de sustrato RT TMB e incubadas en la oscuridad a TA durante 30 minutos, seguido

de un sellado de 25 µl/pocillo de ácido H₂SO₄ 1 N para detener la reacción enzimática. Las placas fueron leídas en Molecular Devices, Spectramax 340PC/384 Plus a una longitud de onda de 450 nm. Los datos se informaron como títulos calculados a una DO de 1,0 con un límite de detección de 99,0. El anticuerpo monoclonal comercial específico de antígeno se usó en cada placa como control positivo para rastrear el rendimiento de variación de placa a placa; fue usado suero de ratón vacunado irrelevante como control negativo, y solo fueron usados pocillos de PBS-T para controlar el fondo de unión no específico. Los títulos en las tablas representan títulos de IgG específicos de antígeno obtenidos de animales individuales.

Resultados. La Tabla 1 muestra los datos ELISpot e ICS de esplenocitos HLA-A2/DR1 cultivados con mezclas de péptidos derivados de la biblioteca de péptidos MUC1 (véase también las tablas 15 y 18) o el péptido MUC1 aa516-530, respectivamente. Los números en la columna 3 representan manchas #IFN-γ/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con mezclas de péptidos MUC1 y sustracción del fondo. Los números en la columna 4 representan la frecuencia de las células T CD8 + que son IFN-γ + después de la reestimulación con el péptido MUC1 aa516-530 y la sustracción del fondo. Una respuesta positiva es definida como SFC > 100 y una frecuencia de células T IFN-γ + CD8 + > 0,05%. Como se muestra en la Tabla 1, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos obtenidos con los constructos de MUC1 unidos a la membrana (Plásmido 1027) y citosólicos (Plásmido 1197) de longitud completa descritos en el Ejemplo 1A anterior son capaces de inducir respuestas de células T específicas de MUC1 que incluyen las respuestas de células T CD8+ específicas del péptido MUC1 restringido HLA-A2 aa516-530. El formato del antígeno citosólico MUC1 indujo la mayor magnitud de respuestas de células T. Es importante destacar que las respuestas de células T derivadas de pacientes con cáncer contra el péptido MUC1 aa516-530 se correlacionan con la eficacia antitumoral *in vitro* (Jochems C *et al.*, Cancer Immunol Immunother (2014) 63: 161-174) lo que demuestra la importancia de aumentar las respuestas celulares contra este epítipo específico.

Tabla 1. Respuesta de células T inducida por los constructos de ADN de MUC1 de antígeno único (Plásmido 1027 y Plásmido 1197) en ratones HLA-A2/DR1

Constructo ID	Animal #	# Manchas IFN-γ/10 ⁶ esplenocitos	% Células T CD8+ que son IFN-γ+
Plásmido 1027	31	494	2,25
	32	277	1,44
	33	475	0,10
	34	1096	0,84
	35	282	1,45
	36	649	1,36
Plásmido 1197	43	569	4,69
	44	1131	2,15
	45	122	2,81
	46	373	1,73
	47	503	1,80
	48	2114	5,52
Estudio en ratones HLA-A24			

Diseño del estudio. Los ratones HLA-A24 de género mixto fueron estimulados en el día 0 y reforzados en los días 14, 28 y 42 con el constructo de DNA del Plásmido 1027 mediante la administración de PMED. En el día 21, los ratones fueron sacrificados y los esplenocitos evaluados para la inmunogenicidad celular específica de MUC1 (ELISpot).

Resultados. La Tabla 2 muestra los datos de ELISpot de esplenocitos HLA-A24 cultivados con mezclas de péptidos derivadas de la biblioteca de péptidos de MUC1 (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tabla 15). Los números de la columna 3 representan #manchas IFN-γ/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con mezclas de péptidos MUC1 y sustracción del fondo. El número en negrita indica que al menos 1 mezcla de péptidos analizada fue demasiado numeroso para contar, en consecuencia la cifra verdadera es al menos el valor declarado. Una respuesta positiva es definida como SFC >100. Como se muestra en la Tabla 2, el constructo de MUC1 unido a la membrana es

capaz de inducir respuestas celulares específicas de MUC1.

Tabla 2. Respuesta de células T inducida por el constructo de ADN de antígeno único Plásmido 1027 que codifica antígeno MUC1 unido a la membrana de longitud completa nativo humano ratones HLA-A24

Constructo ID	Animal #	# Manchas IFN- γ /106 esplenocitos
Plásmido 1027	8	3341
	9	3181
	10	6207
	11	3112
	12	3346
	13	3699

5 Estudio en monos

Diseño del estudio. Fueron estimulados 14 monos cynomolgus chinos con un vector de adenovirus AdC68W que codifica el antígeno MUC1 citosólico (plásmido 1197) o unido a la membrana de longitud completa (plásmido 1027) en 2e11 partículas virales mediante inyección intramuscular bilateral (1 ml en total). 29 días después, los animales fueron estimulados con ADN que codifica el antígeno MUC1 citosólico o unido a la membrana de longitud completa, administrado por vía intramuscular bilateral mediante electroporación (2 ml en total). Se administró anti-CTLA-4 por vía subcutánea los días 1 (32 mg) y 29 (50 mg). 14 días después de la última inmunización, fueron tomadas muestras de sangre de los animales y se aislaron PBMC y sueros para evaluar las respuestas celulares específicas de MUC1 (ELISpot, ICS) y humorales (ELISA), respectivamente.

Inmunoensayos específicos de NHP

Ensayo ELISpot. Las PBMC de animales individuales fueron coincubadas por duplicado con mezclas de péptidos específicos de Ag de 15mer (superpuestos en 11 aminoácidos, que abarca la secuencia de aminoácidos específica de Ag completa), cada péptido a 2 μ g/ml, 4e5 células por pocillo, en placas ELISPOT IFN - γ (véase también Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tablas 15-17). Las placas fueron incubadas durante ~ 16 horas a 37 °C, CO₂ 5%, después fueron lavadas y desarrolladas, según las instrucciones del fabricante. El número de células formadoras de manchas IFN- γ (SFC) fue contado con un lector CTL. Se calculó el promedio de los duplicados y se sustrae la respuesta de los pocillos de control negativo, que no contenían péptidos. Los recuentos de SFC después se normalizaron para describir la respuesta por 1 e6 PBMC. Las respuestas específicas de antígeno en las tablas representan la suma de las respuestas a los grupos de péptidos específicos de Ag.

Ensayo ICS. Las PBMC de animales individuales fueron coincubadas con mezclas de péptidos MUC1 15mer (superpuestos en 11 aminoácidos, que abarcan la secuencia de aminoácidos MUC1 de longitud completa nativa entera; véase la Tabla 15), cada péptido a 2 μ g/ml, 1,5-2e6 PBMCs por pocillo en placas de cultivo de tejidos con placa en U de 96 pocillos. Las placas fueron incubadas durante ~ 16 horas a 37 °C, CO₂ 5%, y después se tiñeron para detectar la expresión intracelular de IFN- γ de las células T CD8. Después de la fijación, las células se adquirieron en un citómetro de flujo. Los resultados se presentan por animal individual como número de células T CD8+ MUC1, MSLN o IFN- γ + específicas de TERT después de la sustracción de las respuestas obtenidas en los pocillos de control negativo, que no contenían péptido, y se normalizaron a 1e6 células T CD8 +.

Ensayo ELISA sándwich. El ensayo ELISA sándwich estándar fue realizado usando los instrumentos de automatización Tecan Evo, Biomek FxP y BioTek 405 Select TS. Las microplacas de 384 pocillos (pocillo plano, alta unión) se revistieron a 25 μ l/pocillo con MUC1 humano 1,0 μ g/ml o proteína de MSLN humana (antígeno) en 1X PBS, e incubadas durante la noche a 4 °C. A la mañana siguiente, las placas fueron bloqueadas durante una hora a TA con PBS 5% con Tween 20 0,05% (PBS-T). Se prepararon sueros de monos cynomolgus chinos a una dilución inicial de 1/100 en PBS-T en placas de 96 pocillos con fondo en U. El Tecan Evo realizó diluciones seriadas semilog en PBS-T en 9 puntos de incremento de dilución, seguido de sellado de 25 μ l/pocillo de suero diluido de las placas de 96 pocillos a las placas de 384 pocillos. Las placas de 384 pocillos se incubaron durante 1 hora a TA en un agitador a 600 rpm, después, usando el lavador de placas BioTek EL 405 Select TS, las placas se lavaron 4 veces en PBS-T. El anticuerpo secundario anti-IgG-HRP de rhesus, que reacciona de forma cruzada con IgG de cynomolgus, se diluyó a una dilución adecuada y se selló con Biomek FxP a 25 μ l/pocillo en placas de 384 pocillos, y se incubó durante 1 hora a TA en un agitador a 600 RPM, seguido de 5 lavados repetidos. Usando el Biomek FxP, las placas fueron selladas con 25 μ l/pocillo de sustrato RT TMB e incubadas en la oscuridad a TA durante 30 minutos, seguido de un sellado de 25 μ l/pocillo de ácido H₂SO₄ 1N para detener la reacción enzimática. Las placas fueron leídas en los Molecular Devices, Spectramax 340PC/384 Plus a una longitud de onda de

450 nm. Los datos se informaron como títulos calculados a una DO de 1,0 con un límite de detección de 99,0. El anticuerpo monoclonal comercial específico de antígeno se usó en cada placa como control positivo para rastrear el rendimiento de variación de placa a placa; fue usado suero de ratón vacunado irrelevante como control negativo, y solo fueron usados pocillos de PBS-T para controlar el fondo de unión no específico. Los títulos en las tablas representan títulos de IgG específicos de antígeno obtenidos de animales individuales.

Resultados. La Tabla 3 muestra los datos de ELISpot y ICS de PBMC de monos cynomolgus chinos cultivadas con mezclas de péptidos derivados de la biblioteca de péptidos de MUC1 (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tabla 15), y los datos de ELISA de sueros de monos cynomolgus chinos. Los números de la columna 3 representan # Manchas IFN- γ /10⁶ PBMC después de la reestimulación con mezclas de péptidos MUC1 y sustracción del fondo. Los números de la columna 4 representan # células T CD8+ IFN- γ /10⁶ células T CD8+ después de la reestimulación con mezclas de péptidos MUC1 y sustracción del fondo. Los números de la columna 5 representan el título de anti-IgG MUC1 (Densidad óptica (O.D) =1, Límite de detección (L.O.D) = 99,0). Una respuesta positiva es definida como SFC > 50, células T CD8+ IFN- γ /1e6 células T CD8+ >50, y títulos de IgG >99. Como se muestra en la Tabla 3, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos obtenidos con los constructos de MUC1 citosólicos (1197) y unidos a membrana de longitud completa nativos (1027) son capaces de inducir respuestas de células T y B específicas de MUC1. Se demostró que el constructo de MUC1 unido a membrana de longitud completa nativo (1027) induce la mejor respuesta celular y tumoral específica de MUC1 general.

Tabla 3. Respuestas de células T y B inducidas por los constructos de AdC68W adenoviral de antígeno único y ADN de antígeno único (Plásmido 1197; Plásmido 1027) en monos Cynomolgus chinos

Constructo ID #	Animal #	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	# IFN- γ + células T CD8+/1e6 células T CD8+	Título de IgG
Plásmido 1197	4001	0	0,0	8589,7
	4002	38	1549,0	4245,9
	4003	17	0,0	2631,9
	4501	165	4792,3	614,6
	4502	1703	47727,4	1882,8
	4503	0	802,8	4366,4
	4504	373	1857,0	4419,3
Plásmido 1027	5001	797	813,5	5332,2
	5002	1013	312,9	16233,5
	5003	1011	9496,9	6885,8
	5004	175	170,2	48759,0
	5501	214	4803,3	13010,4
	5502	306	8367,6	13115,3
	5503	405	0,0	89423,0

Ejemplo 3. Inmunogenicidad de constructos de antígeno único de msln

Estudio de respuesta inmune en ratones Pasteur (HLA-A2/DR1)

Diseño del estudio. Doce ratones HLA-A2/DR1 hembras fueron estimulados con un vector de adenovirus AdC68W que codifica el antígeno MSLN unido a la membrana (Plásmido 1084) o citosólico (Plásmido 1103) a 1 e10 partículas virales mediante inyección intramuscular (50 μ l). 28 días después, los animales recibieron un refuerzo con un constructo de antígeno único de ADN que codifica un polipéptido MSLN inmunogénico usando el procedimiento PMED como se describe en el Ejemplo 2. La respuesta de células T específicas de antígeno se midió siete días después en un ensayo de ELISPOT IFN- γ e ICS.

Resultados. La Tabla 4 muestra datos de ELISpot e ICS de esplenocitos HLA-A2/DR1 cultivados con mezclas de péptidos derivado de la biblioteca de péptidos de MSLN (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y

5 Tabla 16) o péptidos de MSLN aa50-64, aa102-116, y aa542-556, respectivamente. Los números de la columna 3 representan #IFN- γ manchas/ 10^6 esplenocitos después de la reestimulación con mezclas de péptidos de MSLN y sustracción del fondo. Los números de la columna 4 representan la frecuencia de las células T CD8+ que son IFN- γ + después de la reestimulación con péptidos de MSLN aa50-64, aa102-116 y aa542-556, y sustracción del fondo. Una respuesta positiva es definida como SFC >100 y una frecuencia de células T CD8+ IFN- γ + >0,05%. Como se muestra en la Tabla 4, los polipéptidos de MSLN inmunogénicos obtenidos con los constructos de MSLN unidos a membrana (1084) y citosólicos (1103) descritos en el Ejemplo 1A anterior son capaces de inducir respuestas de células T específicas de MSLN. El formato de antígeno de MSLN citosólico indujo la magnitud más alta de respuestas de células T específicas de MSLN.

10 Tabla 4. Respuesta de células T inducida por los constructos de AdC68W adenoviral de antígeno único y ADN de antígeno único en ratones HLA-A2/DR1

Constructo ID	Animal #	# Manchas IFN- γ / 10^6 esplenocitos	% Células T CD8+ siendo IFN- γ +
Plásmido 1084	37	1744	1,07
	38	3488	3,13
	39	1905	0,19
	40	1649	2,47
	41	1900	0,09
	42	1108	1,87
Plásmido 1103	49	4839	2,34
	50	4685	13,49
	51	2508	3,69
	52	1865	2,09
	53	708	0,38
	54	2525	4,41

Estudio de respuesta inmune en ratones HLA A24

15 Diseños del estudio. Doce ratones HLA-A24 de género mixto fueron inmunizados con constructos de ADN unidos a membrana (1084) o SLN citosólica (1103) usando el procedimiento PMED en un régimen de estímulo inicial/refuerzo/refuerzo/refuerzo, dos semanas de diferencia entre cada vacuna. Las respuestas de células T específicas de MSLN se midieron 7 días después de la última inmunización en un Ensayo ELISpot IFN- γ e ICS.

20 Resultados. La Tabla 5 muestra datos de ELISpot e ICS de esplenocitos HLA-A24 cultivados con mezclas de péptidos derivado de la biblioteca de péptidos de MSLN (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tabla 16) o péptidos de MSLN aa130-144 y aa230-244, respectivamente. Los números de la columna 3 representan #IFN- γ manchas/ 10^6 esplenocitos después de la reestimulación con mezclas de péptidos de MSLN y sustracción del fondo. Los números de la columna 4 representan la frecuencia de Células T CD8+ que son IFN- γ + después de la reestimulación con péptidos de MSLN aa130-144 y aa230-244, y sustracción del fondo. Una respuesta positiva se define por tener SFC >100 y una frecuencia de células T CD8+ IFN- γ + >0,05%. Como se muestra en la Tabla 5, los polipéptidos de MSLN inmunogénicos obtenidos con los constructos de MSLN unidos a membrana (1084) y citosólicos (1103) son capaces de inducir respuestas de células T específicas de MSLN. El formato de antígeno de MSLN citosólico indujo la mayor magnitud de respuestas de células T específicas de MSLN.

Tabla 5. Respuesta de células T inducida por el constructo de ADN de antígeno únicos ratones HLA-A24

Constructo ID	Animal #	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	% Células T CD8+ siendo IFN- γ +
Plásmido 1084	1	47	No determinado
	2	161	No determinado
	3	13	No determinado
	7	105	No determinado
	8	232	No determinado
	9	151	No determinado
Plásmido 1103	13	2440	0,00
	14	2345	0,17
	15	1789	0,00
	19	3184	0,64
	21	5463	1,62
	22	2324	0,39

Estudio de respuesta inmune en monos

- 5 *Diseño del estudio.* Fueron estimulados 14 monos cynomolgus chinos con un vector de adenovirus AdC68W que codifica el antígeno de MSLN unido a membrana (Plásmido 1084) o citosólico (Plásmido 1103) en 2e11 partículas virales mediante inyección intramuscular bilateral (1 ml en total). 29 días después, los animales recibieron un refuerzo con ADN que codifica el antígeno de MSLN unido a membrana (1084) o citosólico (1103), administrado por vía intramuscular bilateral mediante electroporación (2 ml en total). Se administró anti-CTLA-4 por vía subcutánea los días 1 (32 mg) y 29 (50 mg). 14 días después de la última inmunización, fueron tomadas muestras de sangre de los animales y se aislaron PBMC y sueros para evaluar las respuestas celulares específicas de MSLN (ELISpot, ICS) y humorales (ELISA), respectivamente.

- 15 *Resultados.* La Tabla 6 muestra los datos de ELISpot e ICS de PBMC de monos cynomolgus chinos cultivadas con las mezclas de péptidos derivados de la biblioteca de péptidos de MSLN (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tabla 16), y los datos de ELISA de sueros de monos cynomolgus chinos. Los números de la columna 3 representan #IFN- γ manchas/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con mezclas de péptidos de MSLN y sustracción del fondo. Los números de la columna 4 representan # células T CD8+ IFN- γ /10⁶ células T CD8+ después de la reestimulación con mezclas de péptidos de MSLN y sustracción del fondo. Los números de la columna 5 representan the anti- MSLN Título de IgG (Densidad óptica (O.D) =1, Límite de detección (L.O.D) = 99,0). Una respuesta positiva es definida como SFC >50, células T CD8+ IFN- γ /1e6 células T CD8+ >50, y Título de IgGs >99. Como se muestra en la Tabla 6, el polipéptidos de MSLN inmunogénicos obtenidos con los constructos de MSLN unidos a membrana (1084) y citosólicos (1103) son capaces de inducir respuestas de células T y B específicas de MSLN. Se demostró el constructo de MSLN citoplásmico (Plásmido 1103) que índice la respuesta celular específica de MSLN más fuerte; en contraste, se demostró que el constructo de MSLN unido a membrana (Plásmido 1084) induce la respuesta humoral específica de MSLN más fuerte.

Tabla 6. Respuestas de células T y B inducidas por los constructos de AdC68W adenoviral de antígeno único y ADN de antígeno único en monos Cynomolgus chinos

Constructo ID #	Animal #	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	# Células T CD8+ IFN- γ /1e6 células T CD8+	Título de IgG
Plásmido 1084	1001	390	181,4	40886,6
	1002	787	512,0	41476,1
	1003	2083	5642,6	11948,1
	1501	894	1083,7	41248,3
	1502	1789	6501,0	42668,3
	1503	2358	37238,3	42026,5
	1504	269	1340,9	43023,6
Plásmido 1103	2001	2131	15318,5	1459,3
	2002	2818	7163,4	99,0
	2003	1115	2291,0	2393,2
	2004	948	3602,6	1948,0
	2501	2477	13741,4	1751,7
	2502	2082	9318,7	15412,5
	2503	831	1797,8	99,0

5 **Ejemplo 4. Inmunogenicidad de constructos de antígeno único de TERT**

Estudios de respuestas inmunes en ratones Pasteur

Diseño del estudio. Seis ratones HLA-A2/DR1 de género mixto fueron estimulados con un vector de adenovirus AdC68W que codifica el polipéptido de TERT inmunogénico citosólico (Δ 240) truncado (Plásmido 1112) a 1e10 partículas virales por inyección intramuscular (50ul). 28 días después, los animales recibieron un refuerzo por vía intramuscular con 50 ug de ADN administrado en forma bilateral por electroporación (2x20 ul) que codifica el polipéptido de TERT inmunogénico citosólico (Δ 240) truncado (Plásmido 1112). La respuesta de células T específicas de antígeno se midió siete días después en un ensayo ELISpot IFN- γ e ICS.

Resultados. Tabla 7 muestra datos de ELISpot e ICS de esplenocitos HLA-A2/DR1 cultivados con mezclas de péptidos derivados de la biblioteca de péptidos de TERT (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tabla 17) o péptido de TERT aa861-875, respectivamente. Los números de la columna 3 representan #IFN- γ manchas/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con TERT mezclas de péptidos y sustracción del fondo. Los números de la columna 4 representan la frecuencia de Células T CD8+ que son IFN- γ + después de la reestimulación con péptido de TERT aa861-875 y sustracción del fondo. Una respuesta positiva es definida como SFC >100 y una frecuencia de células T CD8+ IFN- γ + >0,05%. Como se muestra en la Tabla 7, el polipéptido de TERT inmunogénico obtenidos con el constructo del TERT citosólico (Δ 240) truncado descrito en el Ejemplo 1A anterior es capaz de inducir respuestas de células T específicas de TERT restringidas en CDHLA-A2.

Tabla 7. Respuesta de células T inducida por los constructos de AdC68W adenoviral de antígeno único y ADN de antígeno único (Plásmido 1112) que codifica antígeno de TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humano en ratones HLA-A2/DR1

Constructo ID	Animal #	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	% Células T CD8+ siendo IFN- γ +
Plásmido 1112	13	2851	32,79
	14	2691	13,60
	15	3697	7,87
	16	2984	21,30
	17	1832	26,40
	18	1385	3,16

5

Estudios de respuestas inmunes en ratones HLA A24

Diseños del estudio. Ocho ratones HLA-A24 de género mixto fueron estimulados con un vector de adenovirus AdC68W que codifica el antígeno de TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado (Plásmido 1112) a 1e10 partículas virales totales por inyección intramuscular bilateral (50 μ l en cada músculo tibial anterior). 14 días después, los animales recibieron un refuerzo por vía intramuscular con 50 μ g de ADN administrado bilateralmente por electroporación (2x20 μ l) que codifica el antígeno de TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado (Plásmido 1112). La respuesta de células T específicas de antígeno fue medida siete días después en el ensayo ELISpot IFN- γ e ICS.

10

15

20

Resultados. La Tabla 8 muestra los datos de ELISpot IFN- γ e TCS de esplenocitos HLA-A24 cultivados con mezclas de péptidos derivados de la biblioteca de péptidos de TERT (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tabla 17) o péptido de TERT aa841-855), respectivamente. Los números de la columna 3 representan #IFN- γ manchas/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con mezclas de péptidos de TERT y sustracción del fondo. Los números de la columna 4 representan la frecuencia de Células T CD8+ que son IFN- γ + después de la reestimulación con péptido de TERTs aa841-855, y sustracción del fondo. El número en negrita indica que al menos 1 mezcla de péptidos analizada fue demasiado numerosa para contar, en consecuencia la cifra verdadera es al menos el calor declarado. Una respuesta positiva es definida como SFC >100 y una frecuencia de células T CD8+ IFN- γ + >0,1%. Como se muestra en la Tabla 8, el polipéptido de TERT inmunogénico obtenido con el constructo citosólico TERT ($\Delta 240$) truncado (1112) es capaz de inducir respuestas de células T específicas de TERT restringidas en HLA-A24.

25

Tabla 8. Respuesta de células T inducida por los constructos de ADN de antígeno único de AdC68W adenoviral de antígeno único (Plásmido 1112) que codifica el antígeno de TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humano en ratones HLA-A24

Constructo ID	Animal #	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	% Células T CD8+ siendo IFN- γ +
Plásmido 1112	17	4233	41,5
	18	2643	3,34
	19	1741	31,5
	20	3407	3,05
	21	3213	0,0903
	22	596	0
	23	1875	13,8
	24	2011	19,8

Estudios de respuestas inmunes en monos

Diseño del estudio. Ocho monos cynomolgus chinos fueron estimulados con un vector de adenovirus AdC68W que codifica el antígeno de TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado (Plásmido 1112) a 2×10^{11} partículas virales por inyección intramuscular bilateral (1 ml total). 30 y 64 días después, los animales recibieron un refuerzo con ADN (Plásmido 1112) que codifica antígeno de TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado administrado por vía intramuscular bilateralmente por electroporación (2 ml total). Anti-CTLA-4 se administró por vía subcutánea en los días 1 (32 mg), 31 (50 mg) y 65 (75 mg). 14 días después de la última inmunización, fueron tomadas muestras de sangre de los animales y las PMBC fueron aisladas para evaluar las respuestas celulares específicas de TERT (ELISpot, ICS).

Resultados. La Tabla 9 muestra los datos de ELISpot e ICS de PMBC de monos cynomolgus chinos cultivadas con mezclas de péptidos derivados de la biblioteca de péptidos de TERT (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (tabla 18) y Tabla 17). Los números de la columna 3 representan #IFN- γ manchas/ 10^6 esplenocitos después de la reestimulación con TERT mezclas de péptidos y sustracción del fondo. Los números de la columna 4 representan # células T CD8+ IFN- γ / 10^6 células T CD8+ después de la reestimulación con TERT mezclas de péptidos y sustracción del fondo. Una respuesta positiva es definida como SFC >50 y células T CD8+ IFN- γ / 10^6 células T CD8+ >50. Como se muestra en la Tabla 9, el polipéptido de TERT inmunogénico obtenido con el constructo de TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado (Plásmido 1112) es capaz de inducir respuestas de células T específicas de TERT.

Tabla 9. Respuesta de células T inducida por los constructos de AdC68W adenoviral de antígeno único de TERT y de ADN de antígeno único de TERT en monos Cynomolgus chinos

Constructo ID #	Animal #	# Manchas IFN- γ / 10^6 esplenocitos	# Células T CD8+ IFN- γ / 10^6 células T CD8+
Plásmido 1112	1001	3487	29472,2
	1002	1130	4906,6
	1003	2077	2984,2
	1004	133	337,8
	1501	3157	5325,1
	1502	2037	653,2
	1503	2697	16953,4
	1504	1208	1178,9

Ejemplo 5. Inmunogenicidad de constructos de antígeno dual

Estudio de respuesta inmune en monos

Diseño del estudio. 24 monos cynomolgus chinos fueron estimulados con vectores de AdC68W adenoviral de antígeno dual que codifica antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana (MUC1) y TERT citosólica ($\Delta 240$) truncada humana (TERT $\Delta 240$) a 2×10^{11} partículas virales por inyección intramuscular bilateral (1 ml total). 30 y 64 días después, los animales recibieron un refuerzo con constructos de ADN de antígeno dual (Plásmidos 1270, 1271, y 1269) que codifica los mismos dos antígenos administrado por vía intramuscular bilateralmente por electroporación (2 ml total). Anti-CTLA-4 se administró por vía subcutánea en los días 1 (32 mg), 31 (50 mg) y 65 (75 mg). 14 días después de la última inmunización, fueron tomadas muestras de sangre de los animales y PMBC y se aisló el suero para evaluar respuestas celulares específicas de MUC1 y TERT (ELISpot, ICS) y humoral específica de MUC1 (ELISA), respectivamente. En total, fueron evaluados tres constructos diferentes de vacunas de antígeno dual, que coexpresaron ambos antígenos:

a) MUC1-2A-TERT $\Delta 240$ (Plásmido 1270), un vector de AdC68W y plásmido de ADN que codifica MUC1 y TERT ligado por un péptido 2A; b) TERT $\Delta 240$ -2A-MUC1 (Plásmido 1271), un vector de AdC68W y plásmido de ADN que codifica TERT y MUC1 ligado por un péptido 2A; c) MUC1-TERT $\Delta 240$ (Plásmido 1269), un vector de AdC68W y plásmido de ADN que codifica la proteína de fusión de MUC1- TERT (véase también Tabla de Constructos).

Resultados. La Tabla 10 muestra los datos de ELISpot e ICS de PMBC de monos cynomolgus chinos cultivadas con mezclas de péptidos derivados de las bibliotecas de péptidos de MUC1 y TERT (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tablas 15 y 17), y los datos de ELISA de monos cynomolgus chinos será. Una respuesta positiva es definida como SFC >50, células T CD8+ IFN- γ / 10^6 células T CD8+ >50, y títulos de IgG >99. Los números de la

columnas 3 y 6 representan #IFN- γ manchas/ 10^6 esplenocitos después de la reestimulación con MUC1 y TERT mezclas de péptidos y sustracción del fondo, respectivamente. Los números en negrita indican que al menos 1 mezcla de péptidos analizadas fue demasiado numerosa para contar, por lo tanto, la cifra verdadera es al menos el valor declarado. Los números de la columnas 4 y 7 representan # células T CD8+ IFN- γ / 10^6 células T CD8+ después de la reestimulación con mezclas de péptidos MUC1 y mezclas de péptidos de TERT, respectivamente, y sustracción del fondo. Los números de la columna 5 representan el título de anti-IgG MUC1 (Densidad óptica (O.D) =1, Límite de detección (L.O.D) = 99,0). Como se muestra en la Tabla 10, los polipéptidos de MUC1 y TERT inmunogénicos obtenidos con los constructos de antígeno dual que expresa MUC1 y TERT (Plásmidos 1270, 1271, y 1269) son capaces de inducir respuestas de células T específicas de MUC1- y TERT, y respuestas de células B específicas de MUC1. Se demostró que el constructo de antígeno dual 1269 que codifica una proteína de fusión de MUC1-TERT induce la respuesta celular específica de MUC1 total más fuerte; en contraste, se demostró que el constructo de antígeno dual Plásmido 1271 (TERT-2A-MUC1) induce la respuesta celular específica de TERT total. Se demostró que los tres constructos de antígeno duales inducen una respuesta humoral específica de MUC1 comparable.

Tabla 10. Respuestas de células T y B inducidas por los constructos de AdC68W adenoviral de antígeno dual y de ADN de antígeno único (Plásmido 1270, 1271, y 1269) que codifica un polipéptido de MUC1 y/o TERT inmunogénico en monos Cynomolgus chinos

Constructo ID	Animal #	MUC1			TERT	
		# Manchas IFN- γ / 10^6 esplenocitos	# células T CD8+ IFN- γ +/ células $1e6$ CD8+ T	Título de IgG	# Manchas IFN- γ / 10^6 esplenocitos	# células T CD8+ IFN- γ +/ $1e6$ células T CD8+
Plásmido 1270	5001	813	1024,4	10725,8	307	436,9
	5002	2778	14740,6	27090,7	1573	423,0
	5003	217	1198,7	19339,6	1687	40680,3
	5004	298	Excluido	3980,3	252	805,3
Plásmido 1271	6001	1037	0,0	11770,3	2937	63106,1
	6002	185	0,0	13925,4	1295	194,8
	6003	372	267,4	15439,7	2138	46023,2
	6004	203	97,1	10530,7	1562	8424,0
	6501	1315	2137,3	43487,3	3794	20358,2
	6502	1008	179,2	8742,0	2955	1503,5
	6503	552	226,4	35183,4	1797	50008,6
	6504	2200	162,8	35539,9	4402	24058,6
Plásmido 1269	7001	193	0,0	14868,3	3320	7321,5
	7002	1353	2153,2	7546,6	870	736,2
	7003	1253	133,5	21277,4	2750	25827,7
	7004	1858	20846,7	10359,9	3230	19664,0
	7501	2138	773,6	31272,8	927	332,0
	7502	2177	10547,7	16635,5	2640	7527,3
	7503	1460	5086,2	5465,1	2362	938,6
	7504	922	0,0	38530,4	2875	2949,3

Ejemplo 6. Inmunogenicidad de constructo de antígeno triple

El Ejemplo 6 ilustra la capacidad de los constructos de vacuna adenoviral y de ácido nucleico de antígeno triple que expresa el antígeno de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana (MUC1), antígeno de MSLN citosólico humano (cMSLN), y antígeno de TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humano (TERT $_{\Delta 240}$ o TERT $_{\Delta 541}$) para provocar respuestas de células T y B específicas de Ag a los tres antígenos de cáncer codificados.

Estudio de respuesta inmune en ratones C57BL/6J usando electroporación

Diseño del estudio. Fueron inmunizados 48 ratones hembra C57BL/6J con constructos de ADN de antígeno triple que codifican MUC1, cMSLN y TERT $_{\Delta 240}$ humanos. La vacuna de ADN de antígeno triple (100 ug) fue administrada intramuscularmente de forma bilateral (20 ul en total en cada músculo tibial anterior) con electroporación concomitante en un régimen de estímulo/refuerzo, con dos semanas de diferencia entre cada vacunación. Las respuestas celulares específicas de MUC1, MSLN y TERT, y las respuestas humorales específicas de MUC1 y MSLN se midieron 7 días después de la última inmunización en un ensayo ELISpot de IFN- γ y un ensayo ELISA, respectivamente. En total, se usaron seis constructos de ADN de triple antígeno diferentes que codifican los tres antígenos unidos por péptidos 2A de la siguiente manera: MUC1-2A-cMSLN-2A-TERT $_{\Delta 240}$ (Plásmido 1317), MUC1-2A-TERT $_{\Delta 240}$ -2A-cMSLN (Plásmido 1318), cMSLN-2A-MUC1-2A-TERT $_{\Delta 240}$ (Plásmido 1319), cMSLN-2A-TERT $_{\Delta 240}$ -2A-MUC1 (Plásmido 1320), TERT $_{\Delta 240}$ -2A-cMSLN-2A-MUC1 (Plásmido 1321), TERT $_{\Delta 240}$ -2A-MUC1-2A-cMSLN (Plásmido 1322) (véase también Tabla de Constructos).

Resultados. La Tabla 11 muestra los datos de ELISpot de esplenocitos C57BL/6J cultivados con mezclas de péptidos derivados de las bibliotecas de péptidos de MUC1, MSLN, y TERT (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tablas 15-17), y los datos de ELISA de sueros de ratón C57BL/6J. Una respuesta positiva es definida como SFC >100 y títulos de IgG >99. Los números de la columnas 3, 5 y 7 representan #IFN- γ y manchas/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con MUC1, MSLN y TERT mezclas de péptidos y sustracción del fondo, respectivamente. Los números en negrita indican que al menos 1 mezcla de péptidos probados fue demasiado numerosa para contar, por lo tanto, la cifra verdadera es al menos el valor declarado. Los números de la columnas 4 y 6 representan the anti-MUC1 y MSLN Título de IgG, respectivamente (Densidad óptica (O.D) =1, Límite de detección (L.O.D) = 99,0). Como se muestra en la Tabla 11, los polipéptidos de MUC1, MSLN, y TERT inmunogénicos obtenidos con los constructos de antígeno triple que expresan MUC1, MSLN, y TERT son capaces de inducir respuestas de las células T contra los tres antígenos y respuesta de células B contra MUC1; en contraste, solo los constructos de antígeno triple de los plásmidos 1317, 1318, y 1322 son capaces de inducir respuestas de células B contra MSLN.

Tabla 11. Respuestas de células T y B inducidas por los constructos de ADN de antígeno triple (1317-1322) que codifican los antígenos de MUC1 unido a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humano en ratones C57BL/6J

Constructo ID	Animal	MUC1		MSLN		TERT
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	Título de IgG	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	Título de IgG	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos
Plásmido 1317	1	1433	1772,7	369	3069,8	2920
	2	1979	5214,6	2764	9420,3	3133
	3	1729	3229,9	464	6205,6	2413
	4	1570	3220,1	1108	3892,8	3255
	5	1023	3837,1	497	11621,6	2293
	6	1509	5573,0	898	2804,0	2817
	7	1095	3905,2	163	1745,6	2311
	8	1778	5147,2	2140	7709,5	3233
	9	842	7873,1	652	99,0	2875
	10	1443	8987,3	760	99,0	3652
	11	2832	7789,4	343	99,0	3510

Construeto ID	Animal	MUC1		MSLN		TERT
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	Título de IgG	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	Título de IgG	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos
Plásmido 1319	12	1797	13430,0	603	99,0	3863
	13	1351	9923,4	901	99,0	3443
	14	1626	3242,3	917	99,0	3541
	15	829	7361,0	563	99,0	3003
Plásmido 1318	17	475	1352,7	160	194,3	704
	18	1027	6933,6	188	99,0	2413
	19	1424	1886,9	557	213,2	2244
	20	2241	3864,1	597	326,3	2799
	21	1447	5095,6	240	1926,4	2787
	22	789	3992,6	116	1198,2	2455
	23	700	4968,0	195	3040,2	2221
	24	1584	5403,9	231	3017,3	3310
Plásmido 1320	25	2043	4173,3	908	99,0	4896
	26	2307	4158,6	1609	99,0	4532
	27	2271	10258,5	1281	99,0	3807
	28	829	6768,5	243	99,0	2420
	29	1355	7163,9	624	99,0	2993
	30	1938	7404,1	673	99,0	3214
	31	1373	3941,5	386	99,0	3139
	32	1581	7843,7	393	99,0	3745
Plásmido 1321	33	964	5579,2	225	99,0	2500
	34	690	6364,0	141	99,0	2674
	35	923	8861,3	99	99,0	2492
	36	767	10270,5	573	99,0	2467
	37	1039	3211,9	148	99,0	1785
	38	1283	8614,10	308	99,0	2042
	39	1929	15147,2	276	99,0	2805
	40	529	3581,12	199	99,0	1412

Estudio de respuesta inmune en ratones C57BL/6J usando vectores adenovirales

Diseño del estudio. 36 ratones C57BL/6J hembra fueron estimulados con vectores adenovirales de antígeno triple que codifican MUC1, cMSLN, y TERT_{Δ240} o TERT_{Δ541} humanos, a 1e10 partículas virales por inyección intramuscular (50 μ l). 28 días después, los animales recibieron un refuerzo con constructos de ADN de antígeno triples (50 μ g) administrados

- por vía intramuscular bilateralmente (20 μ l total en cada músculo tibial anterior) con electroporación concomitante. Las respuestas celulares específicas de MUC1, MSLN y TERT, y respuestas humorales específicas de MUC1- y MSLN se midieron 7 días después de la última inmunización en un ensayo ELISpot IFN- γ e ICS, y un ensayo de ELISA, respectivamente. En total, se usaron tres constructos adenoviral y de ADN de antígeno triple que codifican MUC1, cMSLN, y TERT $_{\Delta 240}$ unido por péptidos 2A y tres constructos de adenoviral y de ADN de antígeno triple que codifican MUC1, cMSLN, y TERT $_{\Delta 541}$ unidos por los péptidos 2A de la siguiente manera: MUC1-2A-cMSLN-2A-TERT $_{\Delta 240}$ (Plásmido 1317), cMSLN-2A-MUC1-2A-TERT $_{\Delta 240}$ (Plásmido 1319), cMSLN-2A-TERT $_{\Delta 240}$ -2A-MUC1 (Plásmido 1320), y MUC1-2A-cMSLN-2A-TERT $_{\Delta 541}$ (Plásmido 1351), cMSLN-2A-MUC1-2A-TERT $_{\Delta 541}$ (Plásmido 1352), cMSLN-2A-TERT $_{\Delta 541}$ -2A-MUC1 (Plásmido 1353) (véase también Tabla de Constructos).
- Resultados.** La Tabla 12 muestra los datos de ELISpot de los esplenocitos C57BL/6J cultivados con mezclas de péptidos derivados de las bibliotecas de péptidos de MUC1, MSLN, y TERT s (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y las Tablas 15-17), los datos de ICS de esplenocitos C57BL/6J cultivados con el péptido de TERT aa1025-1039, y los datos de ELISA de sueros de ratón C57BL/6J. Una respuesta positiva es definida como SFC >100, una frecuencia de células T CD8+ IFN- γ >0,1%, y títulos de IgG >99. Los números de la columnas 3, 5, y 7 representan #IFN- γ y manchas/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con MUC1, MSLN y TERT mezclas de péptidos, y sustracción del fondo, respectivamente. Los números en negrita indican que al menos 1 mezcla de péptidos analizada fue demasiado numerosa para contar, por lo tanto la cifra verdadera es al menos el valor declarado. Los números de la columna 8 representan #células T CD8+ IFN- γ /10⁶ células T CD8+ después de la reestimulación con péptido TERT específico de TERT aa1025-1039, y sustracción del fondo. Los números de la columnas 4 y 6 representan los títulos de IgG de anti-MUC1 y anti-MSLN, respectivamente (Densidad óptica (O.D) =1, Límite de detección (L.O.D) = 99,0). Como se muestra en la Tabla 12, los polipéptidos de MUC1, MSLN, y TERT inmunogénicos obtenidos con los constructos de antígeno triple que expresan MUC1, MSLN, y TERT son capaces de inducir respuestas de células T contra los tres antígenos, y respuestas de células B contra MUC1; en contraste, solo los constructos de antígeno triple 1317 y 1351 son capaces de inducir respuestas de células B contra MSLN.
- Tabla 12A. Respuestas de células T y B específicas de MUC1 inducidas por los constructos adenoviral AdC68Y y de ADN de antígeno triple (Plásmidos 1317, 1319, y 1320) que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humano, y por los constructos adenoviral AdC68Y y de ADN de antígeno triple (Plásmidos 1351-1353) que codifican antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico truncado humano ($\Delta 541$) en ratones C57BL/6J

Constructo ID	Animal #	MUC1	
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	Título de IgG
Plásmido 1317	19	3119	11653,4
	20	3347	11941,0
	21	1712	7287,2
	22	3604	14391,7
	23	2349	12599,0
	24	2457	12969,1
Plásmido 1319	25	1865	15018,2
	26	1661	8836,8
	27	1657	13335,1
	28	1933	17854,1
	29	1293	10560,2
	30	2035	10477,6
	31	2377	2667,4
	32	1629	11322,4

Constructo ID	Animal #	MUC1	
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	Título de IgG
Plásmido 1320	33	1632	9562,9
	34	1259	7092,0
	35	2024	11306,8
	36	861	1785,1
Plásmido 1351	37	2615	10253,1
	38	1595	13535,4
	39	1889	14557,4
	40	1869	15470,1
	41	1979	11944,4
	42	1892	18093,0
Plásmido 1352	43	1593	22002,4
	44	2133	11821,6
	45	1341	48297,5
	46	1673	8682,2
	47	1933	11621,7
	48	1767	19318,1
Plásmido 1353	49	1859	4826,7
	50	1845	3060,0
	51	1784	4499,9
	52	2209	2940,9
	53	2177	7738,32
	54	1821	2985,5

5 Tabla 12B. Respuestas de células T y B específicas de MSLN inducidas por constructos adenoviral AdC68Y y de ADN de antígeno triple (Plásmidos 1317, 1319, y 1320) que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humano, y por los constructos adenoviral AdC68Y y ADN de antígeno triple (Plásmidos 1351-1353) que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humano en ratones C57BL/6J

Constructo ID	Animal #	MSLN	
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	Título de IgG
Plásmido 1317	19	856	99,0
	20	911	1581,9
	21	336	1401,2
	22	820	767,3
	23	721	99,0
	24	1067	99,0
Plásmido 1319	25	708	99,0
	26	368	99,0
	27	769	99,0
	28	1620	99,0
	29	880	99,0
	30	427	99,0
Plásmido 1320	31	424	99,0
	32	399	99,0
	33	289	99,0
	34	321	99,0
	35	540	99,0
	36	316	99,0
Plásmido 1351	37	685	99,0
	38	804	281,3
	39	505	155,8
	40	333	99,0
	41	285	2186,7
	42	444	99,0
	43	1504	99,0
	44	421	99,0
	45	1293	99,0
	46	581	99,0

Constructo ID	Animal #	MSLN	
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	Título de IgG
Plásmido 1352	47	747	99,0
	48	821	99,0
Plásmido 1353	49	984	99,0
	50	740	99,0
	51	412	99,0
	52	1266	99,0
	53	764	99,0
	54	432	99,0

Tabla 12 C. Respuestas de células T específicas de TERT inducidas por los constructos adenoviral AdC68Y y de ADN de antígeno triple (Plásmidos 1317, 1319, y 1320) que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico (Δ 240) truncado humano, y por los constructos adenoviral AdC68Y y ADN de antígeno triple (Plásmidos 1351-1353) que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico (Δ 240) truncado humano en ratones C57BL/6J

Constructo ID	Animal #	TERT	
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	% Células T CD8+ que con IFN- γ +
Plásmido 1317	19	5730	4,1
	20	4119	2,0
	21	4587	4,9
	22	5522	4,3
	23	5120	3,6
	24	4383	4,5
Plásmido 1319	25	4995	3,1
	26	4628	7,1
	27	2892	2,7
	28	4977	4,7
	29	3913	5,2
	30	3153	2,9
Plásmido 1320	31	3732	3,6
	32	4308	4,3
	33	4153	1,4
	34	5067	5,2
	35	5351	5,1

Constructo ID	Animal #	TERT	
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	% Células T CD8+ que con IFN- γ +
	36	3268	5,0
Plásmido 1351	37	3766	2,4
	38	5805	7,7
	39	4391	4,7
	40	3401	2,7
	41	3874	4,0
	42	3260	2,5
Plásmido 1352	43	5235	5,0
	44	2853	3,4
	45	2876	3,5
	46	2610	3,3
	47	3275	2,8
	48	3009	3,3
Plásmido 1353	49	5806	9,1
	50	6114	6,1
	51	4759	6,5
	52	5157	4,8
	53	3999	2,9
	54	4719	3,3

Estudio de respuesta inmune ratones HLA-A24

Diseño del estudio. Ocho ratones HLA-A24 de género mixto fueron estimulados con un constructo de adenoviral AdC68Y de antígeno triple (Plásmido 1317; MUC1-2A-cMSLN-2A-TERT $_{\Delta 240}$) que codifica MUC1, cMSLN, y TERT $_{\Delta 240}$ humanos a 1e10 partículas virales por inyección intramuscular (50 μ l en cada músculo tibial anterior). 14 días después, los animales recibieron un refuerzo por vía intramuscular con 50 μ g de constructo de ADN de antígeno triple (Plásmido 1317) que codifica los mismos tres antígenos (20 μ l administrado en cada músculo tibial anterior con electroporación concomitante). Las respuestas celulares específicas de MUC1 restringida en HLA-A24 se midieron 7 días después de la última inmunización en un ensayo ELISpot IFN- γ .

Resultados. La Tabla 13 muestra los datos de ELISpot de esplenocitos HLA-A24 cultivados con el péptido de MUC1 aa524-532. Una respuesta positiva es definida como SFC >50. Los números de la columna 3 representan #IFN- γ manchas/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con el péptido de MUC1 aa524-532 y la sustracción del fondo. Como se muestra en la Tabla 13, los polipéptidos de MUC1 inmunogénicos obtenidos con el constructo de antígeno triple que expresa MUC1, MSLN y TERT 1317 son capaces de inducir respuestas de células T CD8 + específicas de péptido MUC1 aa524-532 restringido en HLA-A24. Es importante destacar que las respuestas de células T derivadas de pacientes con cáncer contra este péptido MUC1 específico se han correlacionado con la eficacia antitumoral *in vitro* (Jochemus C *et al.*, Cancer Immunol Immunother (2014) 63: 161-174) lo que demuestra la importancia de aumentar respuestas celulares contra este epítipo específico.

Tabla 13. Respuestas de células T CD8+ específicas de péptido MUC1 aa524-532 restringido en HLA-A24 inducida por los constructos adenoviral y de ADN de antígeno triple Plásmido 1317 (MUC1-2A-cMSLN-2A-TERT Δ 240) que codifica los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico (Δ 240) truncado humano en ratines HLA-A24

Constructo ID	Animal #	# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos
Plásmido 1317	89	89
	90	289
	91	291
	92	207
	93	83
	94	295
	95	82
	96	100

5

Estudio de respuesta inmune en monos

Diseño del estudio. 24 monos cynomolgus chinos fueron estimulados con vectores adenovirales AdC68Y que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citosólica humana, y TERT citosólico (Δ 240) truncado humano (TERT Δ 240) a 2e11 partículas virales por inyección intramuscular bilateral (1 ml total). 28 y 56 días después, los animales recibieron un refuerzo con DNA que codifica los mismos tres antígenos administrados por vía intramuscular bilateralmente por electroporación (2 ml total). Anti-CTLA-4 se administró por vía subcutánea en los días 1 (32 mg), 29 (50 mg) y 57 (75 mg). 21 días después de la última inmunización, fueron tomadas muestras de sangre de los animales y se aislaron PBMC y suero para evaluar las respuestas celulares específicas de MUC1, MSLN, y TERT (ELISpot, ICS) y humorales específicas de MUC1- y MSLN (ELISA), respectivamente. En total, fueron evaluados tres constructos adenoviral y de ADN de antígeno triple que codifican MUC1, cMSLN, y TERT Δ 240 unidos por los péptidos 2A: MUC1-2A-cMSLN-2A-TERT Δ 240 (Plásmido 1317), cMSLN-2A-MUC1-2A-TERT Δ 240 (Plásmido 1319), y cMSLN-2A-TERT Δ 240-2A-MUC1 (Plásmido 1320).

Resultados. Las Tablas 14A, 14B, y 14C muestran los datos de ELISpot y ICS de PBMC de monos cynomolgus chinos cultivadas con mezclas de péptidos derivados de las bibliotecas de péptidos de MUC1, MSLN, y TERT (véase también la Tabla de mezclas de péptidos (Tabla 18) y Tablas 15-17), y los datos de ELISA de los sueros de monos cynomolgus chinos. Una respuesta positiva es definida como SFC >50, células T CD8+ IFN- γ /1e6 células T CD8+ >50, y títulos de IgG >99. Los números de la columnas 3, 6, y 9 representan #IFN- γ manchas/10⁶ esplenocitos después de la reestimulación con MUC1, MSLN, y TERT mezclas de péptidos, y sustracción del fondo, respectivamente. Los números en negrita indican que al menos 1 mezcla de péptidos analizada fue demasiado numerosa para contar, por lo tanto la cifra verdadera es al menos el valor declarado. Los números de la columnas 4, 7, y 10 representan # células T CD8+ IFN- γ /10⁶ células T CD8+ después de la reestimulación con MUC1, MSLN, y TERT mezclas de péptidos, respectivamente, y la sustracción del fondo. Los números de la columna 5 y 8 representan los títulos de IgG de anti-MUC1 y anti-MSLN (Densidad óptica (O.D) =1, Límite de detección (L.O.D) = 99,0), respectivamente. Como se muestra en la Tabla 14, los polipéptidos de MUC1, MSLN, y TERT inmunogénicos obtenidos con los constructos de Ag triple que expresan MUC1-, MSLN, y TERT son capaces de inducir respuestas celulares contra los tres antígenos, y respuestas humorales contra MUC1. Sin embargo, solo el constructo de antígeno triple 1317 es capaz de inducir respuestas de células B específicas.

Tabla 14A. Respuestas de células T y B específicas de MUC1 inducidas por constructos adenoviral AdC68Y y de ADN de antígeno triple (Plásmidos 1317, 1319, y 1320) que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citoplasmática humana, y TERT citosólico (Δ 240) truncado humanos en monos *Cynomolgus* chinos

Constructo ID	Animal #	MUC1		
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	# Células T CD8+ IFN- γ /1e6 células T CD8+	Título de IgG
Plásmido 1317	4001	1319	0,0	27565,9
	4002	2664	48690,6	55784,5
	4003	373	322,3	16151,0
	4004	1617	8476,8	29970,0
	4501	2341	1359,0	24289,1
	4502	1157	0,0	21841,4
	4503	2286	3071,1	63872,6
	4504	1638	2172,4	45515,2
Plásmido 1319	5001	88	0,0	22857,2
	5002	1308	0,0	29024,8
	5003	294	0,0	13356,0
	5004	527	468,8	15029,1
	5501	1296	2088,2	44573,6
	5502	1377	6624,2	23185,5
	5503	1302	0,0	25699,1
	5504	2499	10403,1	14456,8
Plásmido 1320	6001	486	0,0	24454,1
	6002	1742	412,3	31986,3
	6003	1369	1154,9	23966,8
	6004	1129	561,6	39738,0
	6501	1673	447,4	21119,6
	6502	1215	0,0	18092,2
	6503	1817	3332,4	16364,6
	6504	1212	1157,1	17340,2

Tabla 14B. Respuestas de células T y B específicas de MSLN inducidas por constructos adenoviral AdC68Y y de ADN de antígeno triple (Plásmidos 1317, 1319, y 1320) que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citoplasmática humana, y TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humanos en monos *Cynomolgus* chinos

Constructo ID	Animal #	MSLN		
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	# IFN- γ +células T CD8+/1e6 células T CD8+	Título de IgG
Plásmido 1317	4001	1479	3732,4	7683,9
	4002	1587	1795,3	6147,4
	4003	648	884,7	3197,3
	4004	164	0,0	4561,3
	4501	2279	15469,0	6350,0
	4502	1930	22480,2	11699,5
	4503	1234	865,1	19065,6
	4504	1543	2348,1	4492,7
Plásmido 1319	5001	258	426,6	99,0
	5002	1855	2030,9	232,0
	5003	1505	642,8	99,0
	5004	1275	2410,4	243,3
	5501	282	0,0	99,0
	5502	732	558,6	418,4
	5503	2070	4529,3	130,9
	5504	871	3466,9	99,0
Plásmido 1320	6001	2446	6723,2	1381
	6002	1953	3185,0	184,8
	6003	2045	4053,7	99,0
	6004	395	0,0	419,3
	6501	1742	5813,1	322,7
	6502	1617	12311,5	99,0
	6503	448	0,0	285,6
	6504	338	0,0	168,8

Tabla 14C. Respuestas de células T específicas de TERT inducidas por los constructos adenoviral AdC68Y y de ADN de antígeno triple (Plásmidos 1317, 1319, y 1320) que codifican los antígenos de MUC1 unida a membrana de longitud completa nativa humana, MSLN citoplasmática humana, y TERT citosólico ($\Delta 240$) truncado humanos ($\Delta 240$) truncado humanos en monos Cynomolgus chinos

Constructo ID	Animal #	TERT	
		# Manchas IFN- γ /10 ⁶ esplenocitos	# Células T CD8+ IFN- γ / 1e6 células T CD8+
Plásmido 1317	4001	1723	8843,8
	4002	870	658,1
	4003	2128	5976,1
	4004	420	0,0
	4501	2136	999,1
	4502	2342	1195,6
	4503	1966	6701,1
	4504	2436	6985,5
Plásmido 1319	5001	1018	1724,4
	5002	2121	713,8
	5003	2184	324,3
	5004	822	714,4
	5501	462	1851,4
	5502	325	692,9
	5503	401	0,0
	5504	517	0,0
Plásmido 1320	6001	3011	8615,5
	6002	2825	2002,0
	6003	1489	1235,8
	6004	2272	2462,2
	6501	2428	1362,2
	6502	1875	4649,5
	6503	2515	8493,2
	6504	2584	5171,0

Tabla 15. Mezclas de péptidos de la biblioteca de péptidos de MUC1 humana y las correspondientes secuencias de aminoácidos

Secuencia de aminoácido	Péptido #	SEQ ID NÚM.
MASTPGTQSPFFLLL	1aAS	132
TPGTQSPFFLLLLLT	1bAS	133
TQSPFFLLLLLTVLT	2	134
FFLLLLLTVLTVVTG	3	135
LLLTVLTVVTGSGHA	4	136
VLTVVTGSGHASSTP	5	137
VTGSGHASSTPGGEK	6	138
GHASSTPGGEKETSA	7	139
STPGGEKETSATQRS	8	140
GEKETSATQRSSVPS	9	141
TSATQRSSVPSSTEK	10	142
QRSSVPSSTEKNAVS	11	143
VPSSTEKNAVSMTSS	12	144
TEKNAVSMTSSVLSS	13	145
AVSMTSSVLSSHSPG	14	146
TSSVLSSHSPGSGSS	15	147
LSSHSPGSGSSTTQG	16	148
SPGSGSSTTQGQDVT	17	149
GSSTTQGQDVTLAPA	18	150
TQGQDVTLAPATEPA	19	151
DVTLAPATEPASGSA	20	152
APATEPASGSAATWG	21	153
EPASGSAATWGQDVT	22	154
GSAATWGQDVTSVPV	23	155
TWGQDVTSVPVTRPA	24	156
DVTSVPVTRPALGST	25	157
VPVTRPALGSTTPPA	26	158
RPALGSTTPPAHDVT	27	159
GSTTPPAHDVTSAPD	28	160
PPAHDVTSAPDNKPA	29	161
DVTSAPDNKPAPGST	30	162
APDNKPAPGSTAPPA	31	163

Secuencia de aminoácido	Péptido #	SEQ ID NÚM.
KPAPGSTAPPAHGV	32	164
GSTAPPAHGVTSAPD	33	165
PPAHGVTSAPDTRPA	34	166
GVTSAPDTRPAPGST	35	167
APDTRPAPGSTAPPA	36	168
RPAPGSTAPPAHGV	37	169
GVTSAPDTRPALGST	55	170
APDTRPALGSTAPPV	56	171
RPALGSTAPPVHNVT	57	172
GSTAPPVHNVTASG	58	173
PPVHNVTASGSASG	59	174
NVTASGSASGSAST	60	175
ASGSASGSASTLVHN	61	176
ASGSASTLVHNGTSA	62	177
ASTLVHNGTSARATT	63	178
VHNGTSARATTPAS	64	179
TSARATTPASKSTP	65	180
ATTPASKSTPFSIP	66	181
PASKSTPFSIPSHHS	67	182
STPFSIPSHHSDTPT	68	183
SIPSHHSDPTTLAS	69	184
HHSDPTTLASHSTK	70	185
TPTTLASHSTKTDAS	71	186
LASHSTKTDASSTHH	72	187
STKTDASSTHHSSVP	73	188
DASSTHHSSVPPLTS	74	189
THHSSVPPLTSSNHS	75	190
SVPPLTSSNHSTSPQ	76	191
LTSSNHSTSPQLSTG	77	192
NHSTSPQLSTGVSFF	78	193
SPQLSTGVSFFFLSF	79	194
STGVSFFFLSFHISN	80	195
SFFFLSFHISNLQFN	81	196

Secuencia de aminoácido	Péptido #	SEQ ID NÚM.
LSFHISNLQFNSSLE	82	197
ISNLQFNSSLEDPST	83	198
QFNSSLEDPSTDYYQ	84	199
SLEDPSTDYYQELQR	85	200
PSTDYYQELQRDISE	86	201
YYQELQRDISEMFLQ	87	202
LQRDISEMFLQIYKQ	88	203
ISEMFLQIYKQGGFL	89	204
FLQIYKQGGFLGLSN	90	205
YKQGGFLGLSNIKFR	91	206
GFLGLSNIKFRPGSV	92X	207
LSNIKFRPGSVWQL	93X	208
KFRPGSVWQLTLAF	94X	209
GSWVQLTLAFREGT	95X	210
VVVQLTLAFREGTIN	95XX	211
QLTLAFREGTINVHD	96	212
AFREGTINVHDTVETQ	97	213
GTINVHDTVETQFNQY	98	214
VHDTVETQFNQYKTEA	99	215
ETQFNQYKTEAASRY	100	216
NQYKTEAASRYNLT	101	217
TEAASRYNLTISDVS	102	218
SRYNLTISDVSVSDV	103	219
LTISDVSVSDVPFPF	104	220
DVSVSDVPFPFSAQS	105	221
SDVPFPFSAQSGAGV	106	222
FPFSAQSGAGVPGWG	107	223
AQSGAGVPGWGIAL	108	224
AGVPGWGIALVLVC	109	225
GWGIALVLVCVLVA	110	226
ALLVLVCVLVALAIV	111	227
LVCVLVALAIVYLIA	112	228
LVALAIVYLIALAVC	113	229

Secuencia de aminoácido	Péptido #	SEQ ID NÚM.
AIVYLIALAVCQCRR	114	230
LIALAVCQCRRKNYG	115	231
AVCQCRRKNYGQLDI	116	232
CRRKNYGQLDIFPAR	117	233
NYGQLDIFPARDTYH	118	234
LDIFPARDTYHPMSE	119	235
PARDTYHPMSEPTY	120	236
TYHPMSEPTYHTHG	121	237
MSEPTYHTHGRYVP	122	238
PTYHTHGRYVPPSST	123	239
THGRYVPPSSTDRSP	124	240
YVPPSSTDRSPYEKV	125	241
SSTDRSPYEKVSAGN	126	242
RSPYEKVSAGNGGSS	127	243
EKVSAGNGGSSLSYT	128	244
AGNGGSSLSYTNPAV	129	245
GSSLSYTNPAVAAAAS	130	246
LSYTNPAVAAAASANL	131	247

Tabla 16. Mezclas de péptidos de la biblioteca de péptidos de MSLN humana y correspondientes secuencias de aminoácidos

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
MASLPTARPLLGSCG	1aS	248
TARPLLGSCGTPALG	2	249
LLGSCGTPALGSLLF	3	250
CGTPALGSLLFLLFS	4	251
ALGSLLFLLFSLGWV	5	252
LLFLLFSLGWVQPSR	6	253
LFSLGWVQPSRTLAGE	7	254
GWVQPSRTLAGE	8	255
PSRTLAGE	9	256
TLAGE	10X	257
TGQEAAPLDGVLNAP	11	258
AAPLDGVLNAPPNIS	12	259
DGVLNAPPNISLSP	13	260
ANPPNISLSPRQLL	14	261
NISLSPRQLLGFP	15	262
LSPRQLLGFP	16	263
QLLGFP	17	264
FPCA	18	265
EV	19	266
L	20	267
RV	21	268
LA	22	269
LA	23	270
NV	24	271
STE	25	272
LR	26	273
AH	27	274
SE	28	275
ED	29	276
AL	30	277
D	31	278
FL	32	279

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
DAFSGPQACTRFFSR	33	280
GPQACTRFFSRITKA	34	281
CTRFFSRITKANVDL	35	282
FSRITKANVDLLPRG	36	283
TKANVDLLPRGAPER	37	284
VDLLPRGAPERQRL	38	285
PRGAPERQRLPAAL	39	286
PERQRLPAALACWG	40	287
RLLPAALACWGVGRS	41	288
AALACWGVGRSLLSE	42	289
CWGVGRSLLSEADVR	43	290
RGSLLSEADVRLGG	44	291
LSEADVRLGGLACD	45	292
DVRLGGLACDLPGR	46	293
LGGLACDLPGRFVAE	47	294
ACDLPGRFVAESAEV	48	295
PGRFVAESAEVLLPR	49	296
VAESAEVLLPRLVSC	50	297
AEVLLPRLVSCPGPL	51	298
LPRLVSCPGPLDQDQ	52	299
VSCPGPLDQDQEEA	53	300
GPLDQDQEEAARAAL	54	301
QDQEEAARAALQGGG	55	302
EAARAALQGGGPPYG	56	303
AALQGGGPPYGPPST	57	304
GGGPPYGPPSTWSVS	58	305
PYGPPSTWSVSTMDA	59	306
PSTWSVSTMDALRGL	60	307
SVSTMDALRGLLPVL	61	308
MDALRGLLPVLGQPI	62	309
RGLLPVLGQPIIRSI	63	310
PVLGQPIIRSIPQGI	64	311
QPIIRSIPQGIVAAW	65	312

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
RSIPQGIVAAWRQRS	66	313
QGIVAAWRQRSSRDP	67	314
AAWRQRSSRDPSWRQ	68	315
QRSSRDPSWRQPERT	69	316
RDPSWRQPERTILRP	70	317
WRQPERTILRPRFRR	71	318
ERTILRPRFRREVEK	72	319
LRPRFRREVEKTACP	73	320
FRREVEKTACPSGKK	74	321
VEKTACPSGKKAREI	75	322
ACPSGKKAREIDESL	76	323
GKKAREIDESLIFYK	77	324
REIDESLIFYKKWEL	78	325
ESLIFYKKWELEACV	79	326
FYKKWELEACVDAAL	80	327
WELEACVDAALLATQ	81	328
ACVDAALLATQMDRV	82	329
AALLATQMDRVNAIP	83	330
ATQMDRVNAIPFTYE	84	331
DRVNAIPFTYEQLDV	85	332
AIPFTYEQLDVLKHK	86	333
TYEQLDVLKHKLDEL	87	334
LDVLKHKLDELYPQG	88	335
KHKLDELYPQGYPES	89	336
DELYPQGYPESVIQH	90	337
PQGYPESVIQHLGYL	91	338
PESVIQHLGYLFLKM	92	339
IQHLGYLFLKMSPED	93	340
GYLFLKMSPEDIRKW	94	341
LKMSPEDIRKWNVTS	95	342
PEDIRKWNVTSLETL	96	343
RKWNVTSLETLKALL	97	344
VTSELETLKALLEVNK	98	345

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
ETLKALLEVNKGHEM	99	346
ALLEVNKGHEMSPQV	100	347
VNKGHEMSPQVATLI	101	348
HEMSPQVATLIDRFV	102	349
PQVATLIDRFVKGRG	103	350
TLIDRFVKGRGQLDK	104	351
RFVKGRGQLDKDTLD	105	352
GRGQLDKDTLDTLTA	106	353
LDKDTLDTLTAFYPG	107	354
TLDTLTAFYPGYLCS	108	355
LTAFYPGYLCSLSPE	109	356
YPGYLCSLSPEELSS	110	357
LCSLSPEELSSVPPS	111	358
SPEELSSVPPSSIWA	112	359
LSSVPPSSIWA VRPQ	113	360
PPSSIWA VRPQDLDT	114	361
IWA VRPQDLDTCDPR	115	362
RPQDLDTCDPRQLDV	116	363
LDTC DPRQLDVLYPK	117	364
DPRQLDVLYPKARLA	118	365
LDVLYPKARLAFQNM	119	366
YPKARLAFQNMNGSE	120	367
RLAFQNMNGSEYFVK	121	368
QNMNGSEYFVKIQSF	122	369
GSEYFVKIQSFLGGA	123	370
FVKIQSFLGGAPTED	124	371
QSFLGGAPTE DLKAL	125	372
GGAPTE DLKALSQQN	126	373
TEDLKALSQQNVSM D	127	374
KALSQQNVSM DLATF	128	375
QQNVSM DLATFMKLR	129	376
SMDLATFMKLR TDAV	130	377
ATFMKLR TDAV LPLT	131	378

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
KLRTDAVLPLTVAEV	132	379
DAVLPLTVAEVQKLL	133	380
PLTVAEVQKLLGPHV	134	381
AEVQKLLGPHVEGLK	135	382
KLLGPHVEGLKAEER	136	383
PHVEGLKAEERHRPV	137	384
GLKAEERHRPVRDWI	138	385
EERHRPVRDWILRQR	139	386
RPVRDWILRQRQDDL	140	387
DWILRQRQDDLDTLG	141	388
RQRQDDLDTLGLGLQ	142	389
DDLDTLGLGLQGGIP	143	390
TLGLGLQGGIPNGYL	144	391
GLQGGIPNGYLVLDL	145	392
GIPNGYLVLDLSMQE	146	393
YLVLDLSMQEALSGT	147XX	394
LDLSMQEALSGTPCL	148	395
MQEALSGTPCLLGPG	149	396
LSGTPCLLGPGPVL	150	397
PCLLGPGPVLTVLAL	151	398
GPGPVLTVLALLAS	152	399
PVLTVLALLASTLA	153	400

Tabla 17. Mezclas de péptidos de la biblioteca de péptidos de TERT humano y las correspondientes secuencias de aminoácidos

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
RRGAPEPERTPVGQ	61	401
APEPERTPVGQGSWA	62	402
ERTPVGQGSWAHPGR	63	403
VGQGSWAHPGRTRGP	64	404
SWAHPGRTRGPSDRG	65	405
PGRTRGPSDRGFCW	66	406
RGPSDRGFCWSPAR	67	407
DRGFCWSPARPAEE	68	408
CWSPARPAEEATSL	69	409
PARPAEEATSLLEGAL	70	410
AEEATSLLEGALSGTR	71	411
TSLEGALSGTRHSHP	72	412
GALSGTRHSHPVGR	73	413
GTRHSHPVGRQHHA	74	414
SHPSVGRQHHAAGPPS	75	415
VGRQHHAAGPPSTSRP	76	416
HHAGPPSTSRPPRPW	77	417
PPSTSRPPRPWDTPC	78	418
SRPPRPWDTPCPPVY	79	419
RPWDTPCPPVYAETK	80	420
TPCPPVYAETKHFLY	81	421
PVYAETKHFLYSSGD	82	422
ETKHFLYSSGDKEQL	83	423
FLYSSGDKEQLRPSF	84	424
SGDKEQLRPSFLLSS	85	425
EQLRPSFLLSSLRPS	86	426
PSFLLSSLRPSLTGA	87	427
LSSLRPSLTGARRLV	88	428
RPSLTGARRLVETIF	89	429
TGARRLVETIFLGSR	90	430
RLVETIFLGSRPWMP	91	431
TIFLGSRPWMPGTPR	92	432

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
GSRPWMPGTPRRLPR	93	433
WMPGTPRRLPRLPQR	94	434
TPRRLPRLPQRYWQM	95	435
LPRLPQRYWQMRPLF	96	436
PQRYWQMRPLFLELL	97	437
WQMRPLFLELLGNHA	98	438
PLFLELLGNHAQCPY	99	439
ELLGNHAQCPYGVLL	100	440
NHAQCPYGVLLKTHC	101	441
CPYGVLLKTHCPLRA	102	442
VLLKTHCPLRAAVTP	103	443
THCPLRAAVTPAAGV	104	444
LRAAVTPAAGVCARE	105	445
VTPAAGVCAREKPQG	106	446
AGVCAREKPQGSVAA	107	447
AREKPQGSVAAPEEE	108	448
PQGSVAAPEEEDTDP	109	449
VAAPEEEDTDPRLV	110	450
EEEDTDPRLVQLLR	111	451
TDPRRLVQLLRQHSS	112	452
RLVQLLRQHSSPWQV	113	453
LLRQHSSPWQVYGFV	114	454
HSSPWQVYGFVRACL	115	455
WQVYGFVRACLRLRV	116	456
GFVRACLRLRVPPGL	117	457
ACLRLRVPPGLWGSR	118	458
RLVPPGLWGSRHNER	119	459
PGLWGSRHNERFLR	120	460
GSRHNERRFLRNTKK	121	461
NERRFLRNTKKFISL	122	462
FLRNTKKFISLGKHA	123	463
TKKFISLGKHAKLSL	124	464
ISLGKHAKLSLQELT	125	465

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
KHAKLSLQELTWKMS	126	466
LSLQELTWKMSVRDC	127	467
ELTWKMSVRDCAWLR	128	468
KMSVRDCAWLRRSPG	129	469
RDCAWLRRSPGVGCV	130	470
WLRRSPGVGCVPAAE	131	471
SPGVGCVPAAEHRLR	132	472
GCVPAAEHRLREEIL	133	473
AAEHRLREEILAKFL	134	474
RLREEILAKFLHWLM	135	475
EILAKFLHWLMSVYV	136	476
KFLHWLMSVYVVELL	137	477
WLMSVYVVELLRSFF	138	478
VYVVELLRSFFYVTE	139	479
ELLRSFFYVTETTFQ	140	480
SFFYVTETTFQKNRL	141	481
VTETTFQKNRLFFYR	142	482
TFQKNRLFFYRKS VW	143	483
NRLFFYRKS VW SKLQ	144	484
FYRKS VW SKLQ SIGI	145	485
SVWSKLQSIGIRQHL	146	486
KLQSIGIRQH LKRVQ	147	487
IGIRQH LKRVQLREL	148	488
QH LKRVQLRELSEAE	149	489
RVQLRELSEAEVRQH	150	490
RELSEAEVRQHREAR	151	491
EAEVRQHREAR PALL	152	492
RQHREAR PALL TSRL	153	493
EAR PALL TSRLRFIP	154	494
ALL TSRLRFIPKPDG	155	495
SRLRFIPKPDGLRPI	156	496
FIPKPDGLRPIV NMD	157	497
PDGLRPIV NMDYVVG	158	498

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
RPIVNMDYVVGARTF	159	499
NMDYVVGARTFRREK	160	500
VVGARTFRREKRAER	161	501
RTFRREKRAERLTSR	162	502
REKRAERLTSRVKAL	163	503
AERLTSRVKALFSVL	164	504
TSRVKALFSVLNYER	165	505
KALFSVLNYERARRP	166	506
SVLNYERARRPGLLG	167	507
YERARRPGLLGASVL	168	508
RRPGLLGASVLGLDD	169	509
LLGASVLGLDDIHRA	170	510
SVLGLDDIHRAWRTF	171	511
LDDIHRAWRTFVLRV	172	512
HRAWRTFVLRVRAQD	173	513
RTFVLRVRAQDPPPE	174	514
LRVRAQDPPPELYFV	175	515
AQDPPPELYFVKVDV	176	516
PELYFVKVDVTGAY	177	517
YFVKVDVTGAYDTIP	178	518
VDVTGAYDTIPQDRL	179	519
GAYDTIPQDRLTEVI	180	520
TIPQDRLTEVIASII	181	521
DRLTEVIASIIKPQN	182	522
EVIASIIKPQNTYCV	183	523
SIIKPQNTYCVRRYA	184	524
PQNTYCVRRYAVVQK	185	525
YCVRRYAVVQKAAHG	186	526
RYAVVQKAAHGHRK	187	527
VQKAAHGHRKAFKS	188	528
AHGHRKAFKSHVST	189	529
VRKAFKSHVSTLTDL	190	530
FKSHVSTLTDLQPYM	191	531

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
VSTLTDLQPYMRQFV	192	532
TDLQPYMRQFVAHLQ	193	533
PYMRQFVAHLQETSP	194	534
QFVAHLQETSPLRDA	195	535
HLQETSPLRDAVVIE	196	536
TSPLRDAVVI EQSSS	197	537
RDAVVIEQSSSLNEA	198	538
VIEQSSSLNEASSGL	199	539
SSSLNEASSGLFDVF	200	540
NEASSGLFDVFLRFM	201	541
SGLFDVFLRFMCHHA	202	542
DVFLRFMCHHAVRIR	203	543
RFMCHHAVRIRGKSY	204	544
HHAVRIRGKSYVQCQ	205	545
RIRGKSYVQCQGIPQ	206	546
KSYVQCQGIPQGSIL	207	547
QCQGIPQGSILSTLL	208	548
IPQGSILSTLLCSLC	209	549
SILSTLLCSLCYGDM	210	550
TLLCSLCYGD MENKL	211	551
SLCYGDMENKLFAGI	212	552
GDMENKLFAGIRRDG	213	553
NKLFAGIRRDGLLLR	214	554
AGIRRDGLLLRLVDD	215	555
RDGLLLRLVDDFLLV	216	556
LLRLVDDFLLVTPHL	217	557
VDDFLLVTPHLTHAK	218	558
LLVTPHLTHAKTFLR	219	559
PHLTHAKTFLRTLVR	220	560
HAKTFLRTLVRGVPE	221	561
FLRTLVRGVPEYGCV	222	562
LVRGVPEYGCVVNLR	223	563
VPEYGCVVNLRKTVV	224	564

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
GCVVNLRKTVVNFVPV	225	565
NLRKTVVNFVVEDEA	226	566
TVVNFVVEDEALGGT	227	567
FPVEDEALGGTAFVQ	228	568
DEALGGTAFVQMPAH	229	569
GGTAFVQMPAHGLFP	230	570
FVQMPAHGLFPWCGL	231	571
PAHGLFPWCGLLLDT	232	572
LFPWCGLLLDTRTLE	233	573
CGLLLDTRTLEVQSD	234	574
LDTRTLEVQSDYSSY	235	575
TLEVQSDYSSYARTS	236	576
QSDYSSYARTSIRAS	237	577
SSYARTSIRASLTFN	238	578
RTSIRASLTFNRGFK	239	579
RASLTFNRGFKAGRN	240	580
TFNRGFKAGRNMRRK	241	581
GFKAGRNMRRKLFGV	242	582
GRNMRRKLFGVLRLK	243	583
RRKLFGVLRLKCHSL	244	584
FGVLRLKCHSLFLDL	245	585
RLKCHSLFLDLQVNS	246	586
HSLFLDLQVNSLQTV	247	587
LDLQVNSLQTVCTNI	248	588
VNSLQTVCTNIYKIL	249	589
QTVCTNIYKILLQA	250	590
TNIYKILLQAYRFH	251	591
KILLQAYRFHACVL	252	592
LQAYRFHACVLQLPF	253	593
RFHACVLQLPFHQVQV	254	594
CVLQLPFHQVQVWKNP	255	595
LPFHQQVWKNPTFFL	256	596
QQVWKNPTFFLRVIS	257	597

Secuencia de aminoácidos	Péptido #	SEQ ID NÚM.
KNPTFFLRVISDTAS	258	598
FFLRVISDTASLCYS	259	599
VISDTASLCYSILKA	260	600
TASLCYSILKAKNAG	261	601
CYSILKAKNAGMSLG	262	602
LKAKNAGMSLGAKGA	263	603
NAGMSLGAKGAAGPL	264	604
SLGAKGAAGPLPSEA	265	605
KGAAGPLPSEAVQWL	266	606
GPLPSEAVQWLCHQA	267	607
SEAVQWLCHQAFLK	268	608
QWLCHQAFLKLTRH	269	609
HQAFLKLTRHRVTY	270	610
LLKLTRHRVTYVPLL	271	611
TRHRVTYVPLLGLSR	272	612
VTYVPLLGLSLRTAQT	273	613
PLLGLSLRTAQTQLSR	274	614
SLRTAQTQLSRKLPG	275	615
AQTQLSRKLPGTTLT	276	616
LSRKLPGTTLTALEA	277	617
LPGTTLTALEAAANP	278	618
TLTALEAAANPALPS	279	619
LEAAANPALPSDFKT	280	620
AANPALPSDFKTILD	281	621

Tabla 18. Mezcla de péptidos

Antígeno	Mezclas de péptidos
MUC1	116 péptidos 15-mer secuenciales, superpuestas en 11 aminoácidos, que abarcan los aminoácidos 1-224 y 945-1255 de la proteína precursora de MUC1 de la SEQ ID NÚM.: 1 (secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8)
MSLN	153 péptidos 15-mer secuenciales, superpuestas en 11 aminoácidos, que abarcan la secuencia precursora de MSLN entera de la SEQ ID NÚM.: 2.
TERT	221 péptidos 15-mer secuenciales, superpuestas en 11 aminoácidos, que abarcan la secuencia de proteína de TERT _{Δ240} de la SEQ ID NÚM.: 10 (aminoácidos 239-1132 de la SEQ ID NÚM.: 3 (894 aminoácidos totales, (excluyendo los primeros 238 aminoácidos de la proteína precursora de TERT de longitud completa nativa de la SEQ ID NÚM.: 3)

Tabla 19. Péptidos 2A

Péptido 2A	Secuencia de aminoácidos
FMD2A	QTLNFDLLKLAGDVESNPGP
T2A	EGRGSLLTCGDVEENPGP
EMC2A	HYAGYFADLLIHDITNPGP
ERA2A	QCTNYALLKLAGDVESNPGP
ERB2A	TILSEGATNFSLLKLAGDVESNPGP
PT2A	ATNFSLLKQAGDVEENPGP

5 Ejemplo 7. Combinación de vacunas con inmunomoduladores

El siguiente ejemplo es proporcionado para ilustrar los efectos mejorados de inhibición del crecimiento tumoral cuando se administró una vacuna anti-cáncer en combinación con un anticuerpo de antígeno citotóxico linfocito T (CTLA4) y/o un inhibidor de indolamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1).

Procedimientos de estudio.

- 10 A los ratones BALB-neuT se les implantaron en el día de estudio 0 células tumorales TUBO mediante inyección subcutánea. Los ratones fueron tratados con 200 mg/kg de 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)pirrolidina-2,5-diona (inhibidor de IDO1) o vehículo dos veces al día desde el día de estudio 7 usando cebadura oral. A los grupos de comparación se les administró una dosis simulada con vehículo desde el día de estudio 7 en adelante. Los ratones adecuados fueron
- 15 HER2 de rata (rHER2) (vacuna rHER2) o vector que carece del transgén rHER2 (vacuna de control), mediante inyección intramuscular. Posteriormente, se inyectaron 250 µg de un anticuerpo anti-CTLA4 (anticuerpo monoclonal murino para CTLA-4, clon 9D9) o un anticuerpo monoclonal de control de isotipo IgG2 por vía subcutánea en proximidad estrecha de los ganglios linfáticos drenantes del sitio de la inyección del vector de adenovirus. Cada dos semanas a partir de entonces, los ratones fueron inmunizados con 100 µg de un plásmido de ADN que codifica rHER2 (vacuna rHER2) o un
- 20 plásmido de ADN que carece del transgén rHER2 (vacuna de control) por electroporación. Después de la administración del plásmido de ADN, se inyectaron 250 µg del anticuerpo anti-CTLA4 por vía subcutánea en proximidad estrecha de los ganglios linfáticos drenantes del sitio de la inyección del plásmido de ADN. Para seguir la progresión tumoral, se midieron los volúmenes tumorales subcutáneos dos veces por semana durante todo el estudio. Se sacrificaron los animales con volúmenes tumorales subcutáneos que alcanzaron los 2000 mm³ o que presentaban signos irreversibles
- 25 de enfermedad.

Resultados.

Los volúmenes tumorales subcutáneos de animales individuales en cada grupo de tratamiento son presentados en las Tablas 20-A-20-H.

- 30 No fue observado ningún efecto sobre las tasas de crecimiento tumoral en ratones tratados con el anticuerpo anti-CTLA4 solo o con el inhibidor de IDO1 solo. Sin embargo, fueron observadas tasas de crecimiento más lentas en algunos de los

animales tratados con la vacuna rHER2 sola. Los ratones tratados con la vacuna rHER2 en combinación con el anticuerpo anti-CTLA4 y los ratones tratados con la vacuna rHER2 en combinación con el inhibidor de IDO1 tenían tasas de crecimiento tumoral reducidas en comparación con los animales de control correspondientes. La inhibición del crecimiento tumoral fue más pronunciada en ratones tratados con la vacuna rHER2, el anticuerpo anti-CTLA4, y el inhibidor IDO1.

Tabla 20-A. Volúmenes tumorales subcutáneos de ratones BALB-neuT tratados con la vacuna rHER2, anticuerpo de control de isotipo, y vehículo

Día del estudio	Animal ID												
	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012	013
7	15,28	24,88	25,22	43,22	20,92	23,31	54,61	18,97	15,63	7,26	34,97	23,85	26,51
11	59,85	51,25	32,16	70,17	53,95	33,47	58,64	27,65	23,43	24,93	52,01	30,46	64,37
14	69,49	58,15	44,48	92,14	77,00	48,03	94,39	35,07	28,64	28,73	95,93	60,86	76,06
18	121,53	105,11	69,57	162,26	147,15	89,85	200,97	64,56	54,34	48,57	268,43	62,34	99,72
21	177,93	109,81	78,17	182,61	145,82	106,58	194,34	63,14	71,46	88,39	254,23	83,27	137,39
24	209,82	89,80	80,60	186,71	130,91	120,51	309,21	70,57	101,02	90,27	340,71	80,33	151,06
27	251,78	178,06	145,48	172,65	203,23	132,37	304,55	129,14	107,72	127,13	324,79	113,27	147,59
32	288,46	299,49	182,91	299,93	228,06	119,13	357,37	132,57	171,17	155,00	466,10	139,30	163,84
35	442,65	518,22	233,63	307,12	283,16	209,64	434,25	208,03	213,44	233,02	481,62	260,75	261,80
39	419,12	503,33	442,52	345,36	355,59	231,06	432,68	318,63	315,93	286,47	572,77	298,59	303,23
42	379,48	513,54	449,02	340,25	362,51	254,14	487,55	294,58	349,26	379,28	626,35	286,86	319,48
46	601,65	778,43	637,73	453,39	899,49	292,45	519,25	294,40	531,22	342,83	642,31	445,75	300,56
49	525,83	682,34	768,94	337,45	594,31	291,11	632,67	388,48	639,75	491,05	631,72	408,40	308,73
53	618,09	893,01	932,23	391,25	576,25	280,96	667,04	503,44	829,63	456,57	606,13	491,55	447,34
56	793,23	1309,26	1085,82	411,50	412,62	350,51	750,48	685,26	1125,76	612,29	700,58	616,91	526,88
60	739,94	1422,57	1373,49	551,40	804,04	337,95	707,31	785,59	1195,66	563,75	843,39	638,94	693,70
63	741,90	1467,32	1450,32	446,17	1078,52	306,30	677,67	875,47	1369,64	687,52	845,94	700,93	563,40
66	866,83	1933,07	1695,44	407,94	1033,35	329,52	871,66	1274,41	1684,40	748,11	844,09	755,00	658,18
70	906,91		2055,70	454,26	1128,39	377,46	857,93	1429,06	1902,09	899,02	977,86	1151,34	739,87
74	1050,44			510,24	1176,17	431,46	963,57	1316,47		1008,84	1082,74	1132,80	737,69
77	1053,86			487,54	1454,97	504,43	974,43			1218,43	1062,30	1010,54	809,49
80	1195,52			560,59	1461,63	527,31	1298,82			1316,89	1165,74	1123,06	
83	1211,15			591,58	1883,74	529,70	1530,85			1405,59	1132,02	1269,96	
88	1999,58			680,13		489,05	1515,67			1704,43	1117,78		

	Animal ID												
	001	002	003	004	005	006	007	008	009	010	011	012	013
Día del estudio													
91				676,45		468,02				1731,76	1139,45		
94				742,06		547,24					1340,71		
98				848,97		778,30					1455,98		
102				878,51		1299,14					1594,26		
105				941,87		1052,06					1687,50		
109				1033,39							1954,73		
112													
116													
119													
123													
130													

Tabla 20-B. Volúmenes tumorales subcutáneos de ratones BALB-neuT tratados con vacuna rHER2, anticuerpo anti-CTLA4 y vehículo

Día del estudio	Animal ID														
	014	015	016	017	018	019	020	021	022	023	024	025	026		
7	13,95	22,56	18,32	15,62	11,30	23,49	18,30	31,84	9,95	19,57	33,34	16,69	65,80		
11	34,59	36,30	43,55	30,54	62,36	47,97	41,74	74,32	25,47	36,62	50,96	29,98	154,10		
14	41,04	48,08	62,76	42,47	80,69	57,69	51,46	96,98	43,76	43,28	47,76	38,12	130,87		
18	67,89	80,31	110,34	86,72	183,17	111,21	105,15	128,14	61,38	44,66	65,32	95,87	166,62		
21	99,74	87,70	116,80	63,01	202,53	131,95	170,80	144,47	74,50	81,06	95,35	96,24	225,45		
24	100,18	104,47	126,72	123,72	199,19	174,90	181,60	189,93	79,15	104,51	107,09	138,34	229,64		
27	138,24	115,05	170,33	106,01	207,56	164,46	196,44	218,62	82,23	134,48	146,91	157,49	324,63		
32	196,50	135,98	189,16	163,10	293,78	208,00	248,90	280,19	114,59	185,61	191,56	183,81	337,93		
35	300,50	169,60	305,77	181,56	291,73	245,74	290,40	320,25	111,99	184,88	184,57	176,67	380,74		
39	348,00	183,57	256,74	228,53	263,61	223,27	360,65	295,43	100,52	194,95	192,31	190,70	367,56		
42	390,91	204,84	371,25	210,94	300,94	254,67	476,59	322,83	133,90	191,45	219,12	210,83	422,25		
46	421,06	239,56	459,18	283,40	311,32	342,97	627,22	297,13	153,38	228,26	252,46	338,26	514,20		
49	570,42	242,71	444,89	285,69	254,99	300,41	686,74	284,73	156,78	285,33	230,83	351,06	418,01		
53	564,06	227,19	491,62	296,54	257,35	357,26	800,42	310,23	193,53	335,75	222,12	356,37	601,40		
56	733,33	228,06	627,11	472,36	259,93	418,71	1013,00	302,14	219,62	383,69	241,56	449,13	609,87		
60	897,14	267,39	607,90	517,19	312,72	420,79	1308,77	320,64	239,16	515,83	299,24	489,26	749,84		
63	1057,26	268,83	660,87	445,35	316,86	483,64	1291,15	287,14	232,50	662,34	282,33	535,65	896,13		
66	1300,92	322,12	896,63	481,50	348,28	488,58	1429,48	306,39	233,64	847,54	266,11	657,11	1007,19		
70	1405,80	390,93	904,47	478,25	348,24	601,13	1420,89	382,32	315,81	804,92	268,72	760,97	977,72		
74	1663,99	530,06	1051,68	520,03	404,21	658,56		367,96	440,99	955,16	344,38	794,70	1421,67		
77	1926,01	573,89	1219,67	601,49	470,28	749,73		412,46	464,76	1194,80	329,63	901,75	1329,51		
80		739,80	1349,40	718,31	394,95	752,93		420,98	495,99	1263,58	373,06	946,52	1232,01		
83		877,75	1653,19	910,62	466,02	820,70		448,59	566,16	1553,21	438,83	942,35	1298,75		
88		954,88		1265,55	846,03	937,01		414,87	788,55	1916,96	495,65	1301,75	2002,26		

	Animal ID													
	014	015	016	017	018	019	020	021	022	023	024	025	026	
Día del estudio														
91		961,42		1174,80	866,62	954,49		491,20	846,32		581,42	1283,15		
94		1053,93		1399,91	1002,14	1078,80		408,20	933,39		495,83	1539,79		
98		1477,19		1785,93	1094,65	1355,24		480,75	1020,62		695,49			
102		2005,53		2455,90	1132,60	1506,85		617,31	1196,80		1049,34			
105					1137,28	1646,70		558,65	1519,06		973,46			
109					1629,53	2411,79		567,21	1927,56		1376,50			
112					1610,74			659,07			1331,93			
116					1903,32			736,53			2020,97			
119								843,09						
123								812,58						
130														

Tabla 20-C. Volúmenes tumorales subcutáneos de ratones BALB-neuT tratados con vacuna rHER2, anticuerpo monoclonal isotipo, e inhibidor ID01

	Animal ID													
Día del estudio	027	028	029	030	031	032	033	034	035	036	037	038	039	
7	22,57	18,54	24,25	23,74	62,87	47,26	26,06	19,89	10,02	28,07	9,21	19,87	26,44	
11	27,87	26,90	25,69	35,75	109,91	55,24	54,27	30,68	16,48	75,34	18,47	66,24	42,82	
14	32,46	29,47	31,95	40,32	144,26	47,57	54,29	58,07	25,83	92,84	31,83	58,95	71,17	
18	37,10	57,13	44,48	94,60	278,87	90,96	63,91	74,80	44,97	129,98	43,36	94,67	123,44	
21	50,62	96,30	64,33	124,60	392,48	143,92	101,50	73,61	71,45	153,08	63,58	123,83	111,42	
24	55,76	109,72	75,91	174,47	438,38	161,19	115,11	79,60	109,91	174,26	64,08	93,15	128,18	
27	55,49	118,93	95,32	178,96	542,65	202,58	154,54	105,80	127,26	195,71	79,97	106,00	144,12	
32	113,02	157,60	160,49	235,16	717,70	252,81	233,30	127,84	188,83	260,21	93,05	177,97	137,99	
35	92,45	185,58	176,42	257,51	786,70	368,98	292,35	142,96	309,08	262,68	119,74	194,95	127,66	
39	128,29	276,68	279,74	333,07	937,96	457,17	284,18	216,33	363,62	340,70	113,68	234,56	162,13	
42	200,60	308,88	309,27	411,98	1141,65	546,41	378,60	193,55	445,98	279,28	139,47	238,77	171,63	
46	245,58	362,11	390,14	554,66	1129,43	699,15	522,13	211,14	579,92	446,04	163,31	271,10	171,35	
49	185,53	407,07	389,34	678,29	1357,08	663,42	435,48	199,16	548,74	496,65	256,92	327,15	158,18	
53	234,92	572,92	472,69	760,44	1657,89	764,79	576,68	195,14	749,50	403,22	271,69	340,39	179,89	
56	315,08	654,90	527,02	970,81	1830,37	918,21	811,53	215,44	1080,73	535,72	398,94	394,64	240,12	
60	358,46	802,56	733,00	1126,99	2337,11	943,99	973,45	235,27	1169,89	727,24	431,20	437,25	219,66	
63	329,23	988,22	686,07	1326,18		1114,22	1180,40	205,89	1491,79	749,53	706,03	443,52	228,26	
66	419,20	1116,22	720,64	1550,51		1367,74	2093,28	183,53	1747,57	1500,11	948,51	536,57	249,72	
70	474,17	1374,23	967,99	1760,87				227,05		1478,26	1065,41	623,91	248,73	
74	624,62	1772,89	1197,73	2006,03				233,91		1494,91	1316,37	622,88	374,49	
77	647,51	1989,96	1262,15					253,71		1990,94	1897,98	714,20	486,35	
80			1539,37					247,06				746,30	361,49	
83			2002,66					221,28				947,06	470,06	
88								302,35				1049,34	607,71	

	Animal ID												
Día del estudio	027	028	029	030	031	032	033	034	035	036	037	038	039
91								283,62				1094,29	584,53
94								240,95				1223,56	707,49
98								267,69				1157,88	819,76
102								332,05				1588,42	1166,09
105													
109													
112													
116													
119													
123													
130													

Tabla 20-D. Volúmenes tumorales subcutáneos de ratones BALB-neuT tratados con vacuna rHER2, anticuerpo anti-CTLA4, e inhibidor de IDO1

Día del estudio	Animal ID														
	040	041	042	043	044	045	046	047	048	049	050	051	052		
7	54,10	39,35	23,64	21,18	12,84	21,67	20,25	19,96	25,33	36,98	36,19	31,76	23,13		
11	44,01	62,51	25,95	22,00	20,61	29,61	22,93	31,30	54,95	60,31	40,28	64,26	35,48		
14	82,71	61,84	44,03	41,17	27,61	39,84	31,52	50,27	53,59	167,13	39,13	71,77	46,37		
18	109,42	104,01	70,45	47,24	39,37	43,45	46,45	64,50	96,05	118,82	86,60	117,11	52,67		
21	156,97	122,98	122,03	88,69	39,10	79,80	74,00	59,76	126,21	150,23	67,16	106,50	64,01		
24	161,80	181,51	136,55	66,17	83,81	80,21	101,01	78,26	212,63	154,56	83,75	155,85	83,60		
27	193,79	191,62	257,40	93,98	102,01	129,31	84,05	104,26	160,51	139,11	77,42	167,41	92,72		
32	243,54	263,07	273,35	158,04	101,16	150,00	98,57	156,07	255,04	162,11	101,56	203,30	114,82		
35	312,75	361,78	504,87	164,62	144,05	120,50	122,05	142,97	316,54	172,90	114,17	218,18	132,22		
39	396,82	323,31	582,32	242,63	157,89	232,03	95,33	154,30	425,09	257,83	149,53	267,35	168,35		
42	413,28	367,59	663,21	254,92	250,62	281,01	169,40	159,04	427,33	259,24	151,88	259,86	147,14		
46	442,03	400,06	833,78	245,54	247,14	285,42	196,92	188,31	582,82	304,99	146,35	227,25	171,42		
49	499,68	458,65	692,49	269,68	303,80	298,85	239,11	199,54	582,63	363,70	147,05	184,65	192,15		
53	602,85	388,55	832,63	319,74	338,88	350,68	147,19	189,14	683,19	425,27	141,44	180,96	175,06		
56	678,49	583,14	1172,40	313,88	375,36	490,44	121,54	250,75	1015,63	421,92	193,75	223,80	167,34		
60	716,23	566,05	1993,58	297,92	405,37	488,16	168,02	276,09	1016,18	568,77	192,25	253,13	176,65		
63	763,88	694,35		360,21	477,42	576,05	214,59	394,42	1118,06	623,54	160,79	259,78	142,51		
66	903,52	896,37		398,70	639,62	743,61	272,91	395,65	1444,51		200,21	264,16	219,92		
70	1067,20	981,05		432,21	590,19	768,14	239,03	427,52	1594,41		193,97	320,82	183,68		
74	991,59	1190,31		573,68	743,70	903,33	222,29	428,53	1656,59		188,48	308,71	167,55		
77	1018,46	1567,97		556,19	716,08	967,81	309,27	484,64	1917,82		194,87	253,57	162,01		
80	1195,74	1390,97		574,12		1102,62	277,63	627,19			261,80	367,28	201,87		
83	1331,93	1884,11		579,14		1695,16	256,90	690,39			292,88	325,23	199,87		
88				772,39		1995,92	276,57	645,27			363,61	379,12	210,81		

	Animal ID												
	040	041	042	043	044	045	046	047	048	049	050	051	052
Día del estudio													
91				751,29			320,68	626,20			350,28	428,39	224,19
94				1288,49			335,59	627,27			402,96	462,28	238,84
98				1164,73			337,65	830,60			438,33	581,69	298,47
102				1324,12			409,66	1014,27			505,42	602,90	427,80
105				1202,44			467,05	1140,43			521,30	712,86	411,28
109				2079,90			483,78	1218,84			757,14	707,01	544,77
112							579,36	1346,57			607,66	873,67	598,32
116							814,25	1570,94			721,33	1148,33	658,27
119							782,56	1999,79			784,41	1318,46	601,06
123							661,23				664,85	1320,43	626,48
130							1027,75				883,59	1979,35	671,05

Tabla 20-E. Volúmenes tumorales subcutáneos de ratones BALB-*neuT* tratados con vacuna control, anticuerpo monoclonal isotipo, y vacuna control

Animal ID														
Día del estudio	053	054	055	056	057	058	059	060	061	062	063	064	065	
7	15,08	18,70	72,45	17,86	31,00	18,49	33,40	29,51	67,11	24,58	10,81	23,92	19,49	
11	58,60	54,25	123,35	30,28	58,33	33,39	50,68	123,50	101,88	40,82	37,88	46,17	54,79	
14	66,13	57,25	141,53	59,92	51,27	38,54	69,03	149,25	115,84	59,04	60,55	47,41	60,04	
18	100,35	127,83	169,74	108,08	98,62	74,59	93,79	221,58	216,32	66,67	150,77	88,44	96,81	
21	104,51	155,77	207,70	135,72	129,89	107,63	104,90	323,75	280,31	81,26	154,01	106,39	153,56	
24	164,46	178,17	273,86	194,10	166,70	130,99	108,08	428,86	388,16	121,42	204,26	240,02	179,89	
27	173,12	266,11	433,12	274,20	221,81	175,65	208,91	501,03	393,66	143,97	228,35	196,57	262,10	
32	240,12	374,31	702,18	390,43	326,57	241,87	243,68	603,91	567,21	223,65	309,24	290,32	450,62	
35	372,09	483,08	708,07	543,61	542,74	318,46	343,70	890,20	705,62	251,46	424,33	286,92	397,85	
39	455,22	657,38	939,28	588,96	567,05	467,47	473,88	956,11	993,67	395,46	526,97	308,71	620,57	
42	585,12	765,03	1120,45	666,99	688,37	555,97	607,03	951,75	1173,89	463,83	672,59	469,69	773,08	
46	791,60	1105,75	1323,69	1128,15	1155,17	702,22	789,24	1616,22	1451,45	639,83	934,86	479,77	927,62	
49	1097,81	1189,35	2028,49	1236,32	1244,71	1014,51	1016,09	1914,25	2034,67	749,54	1173,78	707,56	1212,93	
53	1363,43	1631,61		1657,80	1743,67	1081,25	1316,46			1274,45	1667,48	790,81	1474,56	
56	1483,62	1904,26		1771,67	1688,79	1183,68	1311,02			1098,40	1953,44	960,80	1659,31	
60	1901,83			2068,50	2061,22	1286,21	2034,92			1705,47		1061,59	1779,08	
63						1517,04				1642,50		1308,21		
66						1902,74				1940,74		1450,05		
70														
74														
77														
80														
83														
88														

	Animal ID												
Día del estudio	053	054	055	056	057	058	059	060	061	062	063	064	065
91													
94													
98													
102													
105													
109													
112													
116													
119													
123													
130													

Tabla 20-F Volúmenes tumorales subcutáneos de ratones BALB-neuT tratados con vacuna control, anticuerpo anti-CTLA4, y vacuna control

	Animal ID												
Día del estudio	066	067	068	069	070	071	072	073	074	075	076	077	078
7	31,57	16,81	19,84	26,53	31,95	45,30	30,22	15,04	28,27	24,27	18,27	23,86	26,78
11	65,01	42,45	77,71	42,97	36,94	69,07	53,78	18,79	28,90	60,85	35,20	33,73	35,30
14	67,75	52,64	58,52	59,81	51,64	133,54	50,06	18,81	54,38	56,90	38,19	43,61	42,69
18	107,43	80,43	24,77	75,41	120,27	138,58	113,91	32,23	72,21	86,65	63,99	61,86	79,41
21	108,33	122,66	58,44	99,93	115,49	169,67	108,74	33,66	68,85	81,49	66,19	88,88	92,80
24	135,87	142,73	205,72	138,58	195,34	245,58	199,84	38,82	78,26	111,41	115,74	81,24	114,15
27	202,52	136,92	233,44	218,55	257,60	249,39	215,05	76,57	102,07	177,24	146,52	118,63	158,62
32	265,16	246,28	392,99	523,97	289,01	453,52	389,26	119,16	173,75	215,29	168,01	195,78	237,85
35	268,11	307,75	523,86	498,69	338,58	411,31	536,87	158,61	254,89	319,28	282,80	305,00	330,57
39	409,74	488,72	621,93	678,35	518,57	665,59	568,49	234,62	508,87	394,05	315,21	347,86	518,94
42	497,76	579,50	613,71	650,46	604,07	786,51	635,44	267,01	515,71	498,47	474,74	425,11	661,10
46	568,07	779,30	807,17	846,95	842,44	866,45	856,31	300,02	602,44	740,77	583,16	507,16	874,70
49	870,94	998,56	1070,92	1642,07	1027,26	1066,57	957,73	354,92	833,74	770,76	792,40	839,43	1103,46
53	924,06	1547,25	1372,06	2026,49	1295,16	1430,84	1522,16	498,99	1122,50	971,82	967,85	1050,27	1374,42
56	1119,84	1615,70	1971,09		1602,07		1567,94	598,49	1087,10	1101,63	1179,51	1148,98	1930,34
60	1734,81	2275,56			1953,31		2130,99	821,52	1460,04	1371,70	1568,95	1543,35	
63	2187,87							881,14		1613,94	1944,88	1672,95	
66								1097,85		2080,38		2213,55	
70								1476,50					
74								1925,13					
77													
80													
83													
88													

	Animal ID												
	066	067	068	069	070	071	072	073	074	075	076	077	078
Día del estudio													
91													
94													
98													
102													
105													
109													
112													
116													
119													
123													
130													

Tabla 20-G. Volúmenes tumorales subcutáneos de ratones BALB-*neuT* tratados con vacuna control, anticuerpo monoclonal control de isotipo, e inhibidor de IDO1

	Animal ID													
Día del estudio	079	080	081	082	083	084	085	086	087	088	089	090	091	
7	27,80	36,46	21,11	15,78	34,61	12,22	14,78	20,72	28,62	21,87	32,40	18,45	21,99	
11	50,27	46,02	29,32	42,34	66,59	21,18	19,13	51,22	33,59	28,63	52,20	24,65	50,36	
14	66,16	39,75	31,22	43,83	99,08	27,42	36,76	53,21	62,59	35,08	54,92	44,31	85,94	
18	87,17	73,84	62,25	84,25	115,90	47,77	40,28	81,38	130,43	43,33	77,07	67,44	136,82	
21	91,03	75,81	78,22	89,04	182,85	58,23	54,88	135,90	127,97	64,93	113,76	113,10	163,91	
24	161,46	100,08	101,79	140,26	284,27	88,35	55,22	110,30	155,81	92,35	169,45	127,09	198,49	
27	163,11	125,82	123,19	186,49	361,01	112,48	80,13	147,33	241,15	110,42	171,37	129,44	240,05	
32	252,04	251,57	194,14	275,98	541,91	153,38	110,90	184,76	321,37	173,28	301,94	202,21	337,79	
39	414,72	434,13	389,39	471,60	671,98	338,06	192,15	328,32	572,30	343,13	512,15	430,30	596,09	
42	603,00	551,64	463,99	601,50	820,44	340,52	268,88	441,62	676,89	408,33	574,86	574,25	680,54	
46	660,63	696,77	782,22	933,81	997,91	431,11	345,63	682,81	1060,91	604,23	818,67	719,57	909,66	
49	685,30	917,68	1138,52	1124,52	1219,32	609,28	470,15	807,07	1164,50	629,55	940,30	942,51	1045,76	
53	864,42	1073,56	1288,73	1449,44	1275,84	735,98	547,89	1167,81	1618,54	792,50	1373,25	1139,13	1614,31	
56	943,28	1323,69	1631,81	1937,45	2064,17	952,77	893,91	1714,64	1754,98	1128,21	1630,88	1431,28	1471,68	
60	1384,35	1653,35	1673,55			1107,86	928,10	1923,35	1918,84	1450,47		1946,29		
63	1600,66	2089,13	1682,01			1426,67	938,92			1652,48				
66	1776,61		1982,89			1416,50	1198,20			1985,40				
70	2186,37					1974,53	1804,46							
74							1816,96							
77							2039,55							
80														
83														
88														

	Animal ID										
	079	080	081	082	083	084	085	086	087	088	089
Día del estudio											
91											091
94											
98											
102											
105											
109											
112											
116											
119											
130											

Tabla 20-H. Volúmenes tumorales subcutáneos de ratones BALB-*neuT* tratados con vacuna control, anticuerpo anti-CTLA4, y inhibidor de IDO1

Animal ID														
Día del estudio	092	093	094	095	096	097	098	099	100	101	102	103	104	
7	23,50	79,61	37,58	33,69	19,24	51,28	54,39	19,99	17,96	31,15	41,65	32,98	14,52	
11	45,95	175,07	60,28	42,51	34,51	127,99	62,57	55,07	51,65	88,69	90,89	44,64	17,86	
14	63,89	163,67	77,18	67,42	37,76	116,30	79,39	64,35	48,63	82,68	82,10	61,33	31,37	
18	97,30	243,40	197,71	102,33	112,32	153,27	92,24	113,19	68,81	140,37	217,09	87,60	42,00	
21	160,23	249,28	155,64	109,24	159,77	171,07	124,87	141,01	104,12	184,89	223,66	124,77	52,28	
24	214,44	358,20	178,52	146,05	155,75	189,29	160,00	185,05	133,44	222,78	308,93	149,93	65,39	
27	240,41	415,24	198,00	191,28	267,39	298,20	231,41	157,93	191,15	238,17	416,37	211,67	87,13	
32	513,57	601,62	385,73	344,44	444,06	376,94	324,54	244,96	328,38	365,22	635,31	358,92	99,41	
35	616,99	692,22	389,96	455,32	417,99	484,35	441,24	264,56	333,93	437,71	813,28	385,04	177,23	
39	715,16	1023,24	500,83	638,78	601,10	775,30	639,05	308,73	509,92	543,97	905,65	530,66	235,25	
42	717,28	1165,74	503,20	815,34	596,80	798,96	795,51	361,27	438,96	638,64	1106,64	673,19	239,49	
46	1123,80	1329,85	768,11	1034,27	895,57	1266,07	1001,88	500,68	781,21	813,68	1270,88	827,87	352,48	
49	1401,34	1734,62	1016,27	1222,00	945,71	1346,31	1044,92	712,92	1214,73	954,08	1780,32	843,85	571,40	
53	1589,06	2021,70	1176,32	1559,52	1296,01	1620,80	1558,21	958,70	1154,16		2036,34	931,60	673,63	
56	2311,25		1343,46	1818,39	1465,17	2067,77	1760,94	1195,69	1541,24			1296,52	901,88	
60			1631,83	2068,78	1667,99		1626,18	1630,40	1783,77			1468,55	1185,11	
63			1969,65		1571,44			1651,73	2028,86			1737,96	1296,69	
66								1927,56					1929,80	
70														
74														
77														
80														
83														
88														

	Animal ID												
Día del estudio	092	093	094	095	096	097	098	099	100	101	102	103	104
91													
94													
98													
102													
105													
109													
112													
116													
119													
123													
130													

Listado de secuencias sin procesar

SEQ ID NÚM.: 1. Proteína de isoforma 1 de MUC1 (Polipéptido de referencia, Uniprot P19541-1) (humano)

MTPGTQSPFFLLLLLVLT VVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMTS
SVLSSHSPGSGSSTTQGDVTLAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTPPA
HDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTA
PPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPG
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRP
APGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPD
TRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTS
APDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAH
VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP
AHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGST
APPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAP
GSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTR
PAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP
DTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGV
SAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAH
GVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAP
PAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTA
TLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSN
HSTSPQLSTGVSFLLSFHISNLQFNSSLEDPTDYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLG
LSNIKFRPGSVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFP
FSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPM
SEYPTYHTHGRYVPPSSDTRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAATSANL

5 SEQ ID NÚM.: 2. Proteína precursora de isoforma 2 de Mesotelina (Polipéptido de referencia, Uniprot Q13421-3) (humano)

MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFSLGWVQPSRTLGETGQEAAPLDGVLANPPNI
SSLSPRQLLGFPCEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLD
ALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLPAALACWGVRG
SLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAELVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAALQGGG
PPYGGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTIL
RPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQ
LDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLTLKALLEVNKGHEM
SPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDL
TCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDFATF
MKLRDVAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDDLTLGLGLQG
GIPNGYLVLDSLMEALSGETPCLLGPVLTVALLLASTLA

SEQ ID NÚM.: 3. Proteína de isoforma 1 de TERT (Polipéptido de referencia, Genbank AAD30037, Uniprot O14746-1) (humano)

MPRAPRCRAVRSLRSHYREVLPLATFVRRLLGPQGWRLVQRGDPAAFRALVAQCLV
CVPWDARPPPAAPSFRQVSCLELVARVLQRLCERGAKNVLAFGFALLDGARGGPPE
AFTTSVRSYLPNTVTDALRGSGAWGLLLRRVGDDVLVHLLARCALFVLVAPSCAYQVC
GPPLYQLGAATQARPPPHASGPRRRLGCERAWNHSVREAGVPLGLPAPGARRRG

SASRSLPLPKRPRRGAAPEPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEA
 TSLEGALSGTRHSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDK
 EQLRPSFLLSSLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLEL
 LGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRLVQLLR
 QHSSPWQVYGFVRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTW
 KMSVRDCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSFYVTETTF
 5 QKNRLFFYRKSWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKP
 DGLRPIVNMDYVVGARTFRREKRAERLT SRVKALF SVLN YERARRPGLLGASVLGLDD
 IHRAWRTFVLRVRAQDPPPELYFVKVDVTGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYA
 VVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASS
 GLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQGIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDG
 LLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKRTVNFVVEDEALGGTAFV
 QMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFV
 10 LRLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVIS
 DTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGS
 LRTAQTQLSRKLP GTTLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 4 AdC68Y vacío

ccatcttcaataatatacctcaaacttttgtgcgcgttaatatgcaaatgaggcgttgaattggggaggaagggcggtgat
 tggcgcagggatgagcgaccgttagggcgggcgagtgacgtttgatgacgtgggtgcgaggaggagccagttgca
 agttctcgtgggaaaagtgcgtcaaacgaggtgtggttgaacacggaaataactcaatttcccgcgctctgacagga
 aatgaggtgtttctgggcggtgcaagtgaacgggcattttcgcgcgaaaactgaatgaggaagtgaataatctgagt
 aatttcgcgtttatggcagggaggagtattgccgagggccgagtagactttgaccgattacgtgggggttcgattaccgtg
 ttttcacctaatttccgcgtacggtgtcaaagtcgggtgttttactactgtaataagtaatacaattacggggtcattagttcatag
 cccatatatggagttccgcgttacataactacggtaaatggcccgcctggctgaccgccaacgacccccgcccattga
 cgtcaataatgacgtatgttccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtattacggtaaac
 gccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
 cattatgccagtagacgtatgggactttctacttggcagtagatctacgtattagtcacgtattaccatgggtgatgcg
 gtttggcagtagcatcaatgggcgtggatagcgggttgactcacggggatttccaagtcaccacccattgacgtcaatggg
 agttgttttggcaccaaaatcaacgggactttcaaaaatgtcgttaacaaactccgcccattgacgcaaatgggcggtagg
 cgtgtacgttgggaggtctataaagcagagctgtccctatcagtgatagagatctccctatcagtgatagagagtttagtg
 aaccgtcagatccgtagggtagcgatcgcaCctcgagctgatcataatcagccataccacattttagagaggtttactt
 gcttataaaaaacctccacacctccccctgaacctgaacataaaaatgaatgcaattgttgttgaactgtttattgcagctt
 ataatggttacaaataaagcaatgacatcacaatttcacaaataaagcatttttctactgcattctagttgtgtgttgc
 actcatcaatgtatcttaccaggtgccgagcctgcgagtgaggaggaagcatgccaggttccagccgtgtgtgtggat
 gtgacggaggacctgcgacccgatcatttggtgtgcctgcaccgggacggagttcggttccagcggggaagaatctg
 actagagttagtagtgttctggggcggggaggacctgcatgagggccagaataactgaaatctgtgcttttctgtgtgtg
 cagcagcatgagcgggaagcggctccttgagggaggggtattcagccctatctgacggggcgctcctcctcctgggcg
 gagtgcgtcagaatgtgatggatccacgggtggacggccggccggtgcagcccgcgaactcttcaacctgacctatgc
 aacctgagctcttcgtcgttggacgcagctgccgcgcagctgctgcacatcgcgcccagcgcggtgcgcggaatggcc
 atgggcgcgggtactacggcactctggtggccaactcgagttccaccaataatcccgcagcctgaacgaggagaag
 ctgttgcgtgatggccagctcgaggccttgaccagcgcctgggcgagctgaccagcaggtgggtcagctgcagg
 agcagacgcgggcccgcggttgcacggtgaaatccaaataaaaaatgaatcaataaataaacggagacggtgttgat
 ttaacacagagtctgaatctttattgttttcgcgcgcggttaggcccggaccacgggtctcgatcattgacacccggtg
 gatcttttccaggacccggtagaggtgggtgttgatgttgaggtacatgggcatgagccgtcccgggggtggaggtgct
 ccattgcagggcctcgtcgtcgggggtgtgttgaatcaccagtcacatgaggggagcagggcatggtgttcacaa
 tatctttagggaggagactgatggccacgggcagcccttgggtgaggtgttacaatctgttgagctgggagggtgat
 gcggggggagatgaggtgcatcttgccctggatcttgagattggcagatgttaccgcccagatcccgcctgggggtcatgtg

tgcaggaccaccacacacacgctgtatccggtgcacttggggaatttatcatgtcaacttgggaagggaaggcgtgaaagaattt
 ggcgacgcctttgtgcccgccaggttttccatgcactcatccatgatgatggcgatggggcccggtgggcggcgcctgggc
 aaagacgtttcgggggtcgacacatcatagttgttggtcctgggtgaggtcatcataggccattttaatgaatttggggcgg
 aggggtgccgactgggggacaaaggtaccctcgatcccggggcgtagtcccctcacagatctgcatctcccaggcttt
 gagctcggaggggggatcatgtccacctgcggggcgataaagaacacggtttccggggcgggggagatgagctgg
 gccgaaagcaagttccggagcagctgggacttccgcagccggtggggccgtagatgaccccgatgaccggctgcag
 gtggtagttagggagagacagctgcgctcctccggaggagggggggccacctcgttcatcatctcgcgcacgtgcatgt
 tctcgcgcaaccagttccgcccaggaggcgctctccccccagggataggagctcctggagcagggcgaagttttcagcgg
 cttgagtcgctcggccatgggcattttggagaggggtttgttgaagagttccaggcggtcccagagctcgggtgatgtgctcta
 cggcacatctgatccagcagacctcctcgtttcgcgggttgggacggctgcgggagtaggggcaccagacgatgggcgctcc
 agcgcagccagggtccggtccttccagggtcgcagcgtccgcgtcagggtggttctccgtcacgggtgaaggggtgcgcg
 ccgggctgggcgcttgcgaggggtgcgcttcagggtcatccggctggtcgaaaaccgctcccgatcggcgccctgcgcgt
 cgccaggtagcaattgaccatgagttcgtagttgagcgctcctggccgcgtggcctttggcgcgaggcttacctttggaagt
 ctgcccgcaggcgggacagaggaggacttgaggcgtagagcttggggcgaggaagacggactcggggggcgta
 ggcgctccgcgccgagtggggcgcagacggtctcgcactccacgagccaggtgaggtcgggctggtcggggtaaaaa
 ccagtttccgcgggttctttgatgcgtttcttacctttggtctccatgagctcgtgtcccgctgggtgacaaagaggctgtccg
 tgtccccgtagaccgactttatgggccgggtcctcgagcgggtgtccgcggtcctcctcgtagaggaaaccccgcccactccg
 agacgaaagcccgggtccaggccagcacgaaggaggccacgtgggacgggtagcggtcgttgtccaccagcgggtc
 cacttttccagggtatgcaaacacatgtccccctcgtccacatccaggaagggtgattggttgaagttagggccacgtga
 ccgggggtcccggccgggggggtataaaagggtgcgggtccctgctcgtcctcactgtcttccggatcgtgtccaggag
 cgccagctgttgggttaggtattcctctcgaaggcgggcatgacctcggcactcaggttgcagttctagaaacgagga
 ggatttgatattgacggtgccggcgagatgcttcaagagccccctcgtccatctggtcagaaaagacgatcttttgttgc
 gagcttgggtggcgaaggagccgtagaggcggttgagaggagcttggcgatggagcgcacatggtcgtgtttttccttgcg
 gcgcgctccttggcggcgatgttgagctgcacgtactcgcgcgccacgcacttccattcggggaagacggtggtcagctc
 gtcggggcacgatcttgacctgccagccccgattatgcaggggtgatagggtccacactggttgccacactcgccgcgagg
 ggctcatttagtccagcagaggcggtccgccccttgcgcgagcagaaggggggcaggggggtccagcatgacctcgtcggg
 ggggtcggcatcgatggtgaagatgccgggcaggaggtcggggtcaaagtagctgatggaagtggccagatcgtcca
 gggcagcttgccattcgcgcacggccagcgcgcgctcgtagggactgaggggctgcccagggcagtgaggatgggta
 agcgcggaggcgtagatgccgcagatgtcgtagacgtagaggggtcctcgaggatgccgatgtaggtggggtagcag
 cgccccccgcgatgctggcgcgacgtagtcatacagctcgtgcgagggggcgaggagccccggggccaggttgt
 gcgactgggcttttcggcgcggtagacgatctggcggaataatggcatgcaggttgaggagatggtgggcctttggaag
 atgttgaagtgggcgtggggcagtcggaccgagtcgcggtgaagtgggcgtaggagtcttgcagcttggcgacgagct
 cgcggtgactaggacgtccagagcgcagtagtcgaggggtcctcgtgatgtgcatacttgagctgtccctttgtttccac
 agctcgcggttgagaaggaaactcttcgcggtccttcagtaactcttcgagggggaaacccgctcctgatctgcacggtgaag
 cctagcatgtagaactggtgacggcctttagggcgagcagcccttccacggggagggcgtagggcctgggcggcctt
 gcgcagggaggtgtgcgtgagggcgaaagtgtccctgaccatgaccttgaggaaactggtgcttgaagtcgatatcgtcgc
 agccccctgtcctcagagctggaagtccgtgcgtctttagaggcgggttgggcaaagcgaaagtaacatcgttgaag
 aggatcttccccgcgcggggcataaagttgcgagtgatgcggaaggttggggcacctcggcccgggttggatgacctg
 ggcggcgagcacgatctcgtcgaagccgttgatgttgggtggccacgatgtagagtccacgaatcgcgagcggcccttga
 cgtggggcagtttcttgagctcctcgtaggtgagctcgtcggggtcgtgagcccgctgctgctcgcagcgcacgtcggcga
 gatgggggttggcgcgagggaaggaagtcagagatccacggccaggggcggtttgcagacggtcccgggtactgacgg
 aactgctgcccgcagggccatttttccgggggtgacgcagtagaagggtgcgggggtccccggtccagcgcacatccattgag
 ctggagggcgagatcgagggcgagctcgacgagccggtcgtccccggagagtttcatgaccagcatgaagggggacg
 agctgcttccgaaggacccccatccagggtgtaggtttccacatcgtagggtgaggaagagccttccggtgcgaggatgcga
 gccgatggggaagaactggatctcctgccaccaattggaggaatggctgttgatgtgatggaagtagaaatgccgacgg
 cgcgccgaacactcgtgcttgtgtttatacaagcgccacagtgctcgcaacgctgcacgggatgcacgtgctgcacga
 gctgtacctgagttcctttgacgaggaatttcagtggaagtggagtcgtggcgctcgtcatctcgtgctgtactacgtcgtgt
 ggtcggcctggccctcttctgcctcgatggttggtcatgctgcagagcccgcgcgggaggcaggtccagacctcggcgcg
 agcgggtcggagagcagaggacgagggcgcgagggccggaqctgtccagggtcctgagacgctgcggagtcaggtc

agtgggcagcggcgggcgcggtgactgcaggagttttccagggcgcgggagggtccagatggtactgatctcca
 ccgcgccattggtggcgacgtcgatggctgcaggggtcccggtgccccgggggtgaccaccgtccccgtttcttctggg
 cggctggggcgacggggcggtgcctcttccatggttagaagcggcgggcgaggacgcgcggcgggcgagggggcg
 gctcggggcccgaggcagggcgggcaggggcacgtcgcgccgcgcgggttaggtctggtactgcgcccggag
 aagactggcgtgagcgacgcgcgagcgggtgacgtcctggtatgcgcctctgggtgaagggcacgggacccgtgag
 ttgaacctgaaagagagttcgacagaatcaatctcggtatcgttgacggcgccgtccgcaggatctctgcacgtgcc
 cgagttgtctggtaggcgatctcggtcatgaactgctcgatctctctctgaaggtctccgcggcgggcgcgctccacg
 gtggccgcgaggtcgttggagatgcggcccatgagctgcgagaaggcgttcatgcccgcctcgttccagacgcggctgt
 agaccacgacgccctcggtatcgGggcgcgcatgaccacctggcgagggtgagctccacgtggcgcggtgaagac
 cgcgtagttgcagaggcgctggtagaggtggtgagcgtggtggcgatgtgctcgtgacgaagaaatcatgatccag
 cggcgagcggtcatctcgctgacgtcgcccagcgccccaacggttccatggcctcgtaaaagtccacggcggaagtga
 aaaactgggagttgcgcgccgagacgggtcaactctctccagaagacggatgagctcggcgatggtggcgcgacct
 cgcgctgaagggccccgggagttctccacttctcttctctctccactaacatctcttacttctctcaggcggcag
 tgggtggcggggagggggcgctgcgcggcgcgcgacgggcagacgggtcgatgaagcgctcgatggtctcgccgc
 gccggcgctcgatggtctcggtgacggcgcgcccgctcgcggggccgcagcgtgaagacgccgcggcgcatctcca
 ggtggccgggggggtccccgttgggcagggagagggcgctgacgatgcattatcaattgccccgtagggaactccgcg
 caaggacctgagcgtctcgagatccacgggatctgaaaaccgctgaacgaaggctcgagccagtcgagtcgcaag
 gtaggctgagcacggttcttctggcggtcatgttgggtgggagcgggcgggcgatgctgctggtgatgaagtgaata
 ggcggttctgagacggcggtggtggcgaggagcaccaggtcttggggccggctgctggtgagtcgacagcgtcggc
 catgcccaggcggtgctgacacctggcaggtcctgtagtagtctgcatgagccgtccacgggcacctctctctc
 gccgcgcggcgctgcatgcgcgtgagcccgaagccgcgctggggctggacgagcgccaggctcgcgacgacgcg
 ctgcggcgaggatggctgctggtatctgggtgaggggtggtctggaagtcataaagtcgacgaagcggtggtaggctccg
 gtgtgatggtgtaggagcagttggccatgacggaccagttgacggctggtggcccgacgcacgagctcgtggtactg
 aggcgcgagtaggcgcgctgtcgaagatgtagtctgaggtgcgcaccaggtactggtagccgatgaggaagtgc
 ggcgggcggtggtgtagagcgccatcgctcgggtggcgggggcgccggggcgaggtcctcgagcatggtgcgggtg
 gtgaccgtagatgtacctggacatccaggtgatgcggcgcggtggtgagggcgcggggaactcgcgacgcggtt
 ccagatgttgcgacggcaggaagttagttcatggtgggcacggtctggcccgtagggcgcgcgagtcgtggtgctc
 tatacgggcaaaaaagaaagcggtcagcggtcgcactccgtggcctggaggctaagcgaacgggttgggtgcgcgt
 gtaccccggttccaatctccaatcaggctggagccgcagctaactggtattggcactcccgctcgcaccaagcctgca
 ccaacctccaggatacggaggcggtcgttttgaacttttttggaggccgatgagactagtaagcgcggaagcg
 gccgaccgcgatggctcgcgtccgtagtctggagaagaatcgccaggggtgctggtgctggtgccccgggtcgaggccg
 gccgattccgcggtaacgagggcggtgctgccccgtcgtttccaagaccccatagccagccgacttctcagttacgg
 agcgagcccccttttgtttgttttggcagatgcacccgtactgcggcagatgcgccccaccacctccaccgcaa
 caacagccccctccacagccggcgcttctgccccgccccagcagcaacttccagccacgaccgcccggcgccggt
 gagcggggctggacagagttatgatcaccagctggccttgaagagggcgaggggctggcgcgctggggcgctgct
 cgccggagcggcaccgcgcgtgcatgaaaaggacgctcgcgaggcctacgtgccaagcagaacctgttcag
 agacaggagcgggcgaggagcccaggagatgcgcgcggcccggtccacgcggggcgggagctgcggcgcggcc
 tggaccgaaagagggtgctgaggacgaggatctcaggcgacgagctgacgggatcagccccgcgcgcgcgc
 acgtggccgcggccaacctggtcacggcgtagcagcagaccgtgaaggaggagagcaacttcaaaaatccttcaac
 aaccacgtgcgcacctgatcgcgcgagggaggtgacctggcctgatgcacctgtggacctgctggaggccatc
 gtgcagaacccaccagcaagccgtgacggcgacgtgttctggtggtgacgcatagtcgggacaacgaagcgttc
 agggaggcgctgctgaatatcaccgagcccaggcgctggtcctgacctggtgaacattctgcagagcatcgtgg
 tgcaggagcgcggtgctccgctgctcggagaagctggcgcccatcaacttctcggtgctgagtttgggaagtactacgt
 aggaagatctacaagaccccgtagctgccatagacaaggaggtgaagatcgacgggtttacatgcgcatgacctg
 aaagtgtgacctgagcgacgatctgggggtgaccgcaacgacaggatgacccgtgcgggtgagcgccagcaggcg
 gcgcgagctgagcgaccaggagctgatcatagtctgacggggccctgaccggggccgggaccgaggggggagag
 ctactttgacatggcgcgacctgcactggcagcccagccggcggttggaggcgggcgaggacctacgtaga
 agaggtggacgatgaggtggacgaggagggcgagtacctggaagactgatggcgcgaccgtattttgtagatgcaa
 caacaacagccacctctgatccgcgatgcggggcgcgctgcagagccagccgtccggcattaactctcgacgat

tggacccaggccatgcaacgcatcatggcgctgacgacccgcaacccgaagcctttagacagcagccccaggcca
 accggctctcgccatcctggaggccgtggtgccctcgctccaacccacgcacgagaaggtcctggccatcgtgaa
 cgcgctggtggagaacaaggccatccgcgggcagagggccgctggtgtacaacgcgctgctggagcgctggcc
 cgctacaacagcaccaacgtgcagaccaacctggaccgcatggtgaccgacgtgcgcgaggccgtggccagcgcg
 agcgggtccaccgagtgccaacctgggatccatggtggcgctgaacgccttctcagcaccagcccgaacgtgcc
 ccggggccaggaggactacaccaacttcatcagcgccctgcgcctgatggtgaccgaggtgccccagagcgaggtgt
 accagtcggggccggactacttctccagaccagtcgccagggtgacagaccgtgaacctgagccagggttcaagaa
 ctgacagggcctgtggggcggtgcaggccccggctggggaccgcgcgacgggtgacgagcctgtgacgcccgaactcgcg
 cctgtgtgtgtggtggcccccttcacggacagcggcagcatcaaccgcaactcgtacctgggctacctgattaacct
 gtaccgcgagggccatcgccaggcgcacgtggacgagcagacctaccaggagatcaccacgtgagccgcgcctgt
 ggccaggacgacccgggcaacctggaagccacctgaacttttctgaccaaaccgggtgcgagaagatcccggcca
 gtacgcgctcagcaccgaggaggagcgcatcctgcgttacctgcagcagagcgtgggctgttctctgatgcaggagg
 ggccacccccagcgccgctcgacatgaccgcgcgcaacatggagcccagcatgtacgccagcaaccgcccgttc
 atcaataaactgatggactacttgcacgggcgccgcatgaactctgactatttaccacgcccacatcctgaatccccact
 ggctcccgcgcgggggttctacacggggcagtagcatgcccgaacccaatgacgggttctgtgggacgatgtgg
 acagcagcgtgttctcccccgaccgggtgctaacgagcgccttctgtgaagaaggagggcagcagccgacgccc
 tctcggcgctgtccggccgcgaggggtgtgcgcggcggtgccgagggccagtccttcccgagcttgccttctcg
 ctgaacagtatccgcagcagcgagctgggcaggatcacgcgcgcgctgtggtggcgaaggagtagtactgaatgac
 tcgctgttgagacccgagcgggagaagaacttccccataacgggatagaaagcctggtggacaagatgagccgctg
 gaagacgtatgcgcaggagcacaggacgatccccggcgctgcagggggccacgagccggggcagcgccgccc
 gtaaacgccgtggcagcagaggcagcggggacagatgtgggacgatgaggactccgcccagcagcagcagcgtgtt
 ggacttgggtgggagtggttaaccgttcgctcacctgcgcctccgtatcgggcgcatgatgtaagagaaaccgaaaata
 aatgatactaccaaggccatggcgaccagcgtgcgttcttctctgtgtgtgtatctagtagtgatgaggcgtgcgtat
 cccgaggggtcctcctcctcgtacgagagcgtgatgcagcagcgatggcgggcgcgatgcagcccccgctgg
 aggtccttacgtgcccccggtacctggcgctacggagggcggaacagcattcgttactcggagctggcacccttg
 tacgataccaccgggtgtacctggtggacaacaagtcgcggacatcgctcgtgaactaccagaacgaccacagc
 aacttctgaccaccgtggtgcagaacaatgacttccccccacggaggccagcaccagaccatcaactttgacgag
 cgctcgcgggtggggcgccagctgaaaaccatcatgcacaccaacatgcccacgtgaacgagttcatgtacagcaa
 caagttcaaggcgcggtgtatggttctccgcaagacccccaatggggtgacagtgcagagaggattatgatggtagtcag
 gatgagctgaagtatgaatgggtggaattgagctgcccgaaggcaacttctcggtgacctgacctgcacctgatgaa
 caacgccatcatgcacaattacttggcggtggggcgccagaacggggtgctggagagcgacatcgcggtgaagttcga
 cactaggaacttcaggctgggctgggaccccgtagcagagctggtcatgcccggggtgtacaccaacgaggcttccat
 cccgatattgtcttgcctggcggtgggacttaccgagagccgctcagcaacctgctgggcattcgaagag
 gcagcccttcaggaaggcttcagatcatgtacgaggatctggagggggcaacatccccgcgctcctggtatgtcagc
 gcctatgagaaaagcaaggaggtgcagcagctgaagcaactgcagccgtagctaccgcttaccgaggtcaggg
 gcgataattttgcaagcgcgcgagcagtggcagcggccgagggcggtgaaaccgaaagtaagatagtcattcagccg
 gtggagaaggatagcaagaacaggagctacaacgtactaccggacaagataaacaccgcctaccgagctggtacc
 tagcctacaactatggcgaccccgagaaggcgctgcgtcctggacgtgctcaccacctcggacgtcacctgcggcgt
 ggagcaagtctactggtcgtgcccagatgatgaagaccgggtcaccttccgctccacgcgtcaagtttagcaactacc
 cgggtgtggcgccgagctcctgcccgttactccaagagcttcttaacgagcaggccgttactcgcagcagctgcgc
 gccttaccctcgttacgcagcttcaaccgcttccccgagaaccagatcctcgtccgcccggcgcccaccattacc
 accgtcagtgaaaacgttctcgtctcacagatcacgggacccctgcccgtgcgcagcagtatccggggagtcagcgcg
 tgaccgttactgacccagacgccgcacctgcccctacgtctacaaggccctgggcatagtcgcgcgcgcgtcctctcg
 agccgcaccttctaagtccattctcatctgcccagtaataacaccgggtggggcctgcgcgcgcggcagcaagatgtac
 ggaggcgctcgccaacgctccacgcaacaccccgctgcgcgtgcgcgggcacttccgcgctccctggggcgccctcaa
 gggccgcgtgcgtgcgcgaccacgtgcagcagctgatgcaccaggtgggtggccgacgcgcgcaactacaccccc
 gccgcgcgcgcgttccaccgtggacgcgctcatgcagcagctggtggcCgacgcgcgcgggtacgcccgcgcca
 agagccggcgggcgcatcgccggcgccacccggagcaccgcccatgcgcgcggcgagccttgcgtgcga
 gggccaggcgacggggacgcagggccatgctcagggcgccagacgcgcggctcaggcgccagcgccggcagg

acccgagacgcgcggccacggcgggcagcgggccatcgccagcatgtccgcccgcggcgagggaaacgtgtac
 tgggtgcgcgacgcccaccgggtgtgcgctgcccgtgcgcacccgccccctgcactgaagatgttacttcgcga
 tgtgatgtgtccagcggcgaggaggtgtccaagcgcaaatcaaggaagagatgtccaggtcatgcgcctgaga
 tctacggccctgcggtgtgaaggaggaaagaaagccccgcaaaatcaagcgggtcaaaaaggacaaaaaggaa
 gaagaaagtgtatggacggattgtgtgagttgtgcgcgagttcgcccccgggcgcgctgcagtgggcgggcg
 aaggtgcaaccgggtgctgagaccggcaccacgggtgttctacgcccggcgagcgctccggcaccgcttcaagcgc
 tctacgacgaggtgtacggggatgatgatattctggagcaggcgggcgagcgctggcgagttgttacggcaagc
 gcagccgttccgcaccgaaggaagaggcggtgtccatcccgtggaccacggcaacccacgcccagcctcaagcc
 cgtgaccttgacgaggtgtgcccagcgcgccgcgccgggggttcaagcgcgagggcgaggtatgtaccca
 ccatgcagctgatgtgcccagcgccagaagctggaagacgtgtggagaccatgaaggtgacccggacgtgca
 gcccaggtcaaggtgcggcccatcaagcaggtggccccgggctggcggtgcagaccgtggacatcaagattcca
 cggagcccattgaaacgcagaccgagcccattgatcaagcccagcaccagcaccatggaggtgcagacggatccctg
 gatgccatcggtcctagtccaagaccccgcgcaagtacggcgcgggccagcctgtgatgccaaactacgcgtgca
 tcttccatcatccccacgcccgggtaccgcgccacgcgcttctaccgcggtcataccagcagccgcccgcgaagacc
 accactcgcgcgcccgcgtgcgcgaccgcccgtgcaaccacccctgcccgcctgggtgcggagagtgtaccgcccgcg
 ccgcgccactctgacctgcccgcgcgcgctaccacccgagcatcgccattaaactttcgccTgcttgcagatcaatg
 gccctcatatgcgccttgcgcttccattacgggtaccgaggaagaaaaccgcgccgtagaaggctggcggggaac
 gggatgcgtgccaccaccacggcgggcgcgcccatcagcaagcgggtgggggaggcttctgcccgcgtgat
 ccccatcatgcgcggcgatcgggcgatccccggcattgttccgtggcggtgcaggcctctcagcgccactgagac
 aacttgaaacatcttgaataaaccAatggactctgacgctcctgttctgtatgtgtttctgtagacagatggaagac
 atcaattttctgctcctggctccgcgacacggcacgcgcccgttcatgggcacctggagcgacatcggcaccagccaact
 gaacgggggcgccctcaattggagcagctctcggagcgggcttaagaatttcgggtccacgcttaaaacctatggcagca
 aggcgtggaacagcaccacagggcaggcgctgagggataagctgaaagagcagaactccagcagaaggtgtcg
 atgggtcgcctcgggcatcaacgggggtgtggacctggccaaccaggccgtgcagcggcagatcaacagccgctg
 gacccggtgcgcggcgccggtcctgagatgccgaggtggaggaggagctgctcccctggacaagcggggcg
 agaagcgacccccgcccgatgcggaggagacgctgctacgcacacggacgagccgccccgtacgaggaggcg
 gtgaaactgggtctgcccaccacgcggcccacgcgcccctggccaccggggtgctgaaacccgaaaagcccgcgac
 cctggacttgctcctccccagccttccgcccctctacagtggctaagcccctgcccgcggtggccgtggcccgcgcg
 gacccgggggacccgcccgcctcatgcgaactggcagagcactctgaacagcatcgtgggtctggagtgcagagt
 gtgaagcgcgcgctgctattaaacctaccgtagcgcttaactgtctgtgtgtgtatgtatgtcgccgcccgcgt
 gtccaccagaaggaggagtgaagaggcgctgcgcgagtgcaagatggccacccatcgatgtgcccagtgggc
 gtacatgcacatcgccgacaggacgttgcgagtagctgagtcgggtctggtgcagttgcccgcgccacagacacct
 acttcagctggtgggaacaagtttaggaacccacgggtggcggccacgcacgatgtgaccaccgaccgagccagcgg
 ctgacgctgcgcttctgcccgtggaccgagaggacaacacctactctgacaaagtgcgctacacgctggccgtggcg
 acaaccgctgctggacatggccagcacctacttgacatccgcgcgctgctggtatcggggcccctagcttcaaacctac
 tccggcaccgcctacaacagcttgcccccaaggagaccccaacactgtcagtgagacataaaagccgatggtgaa
 actgccacagaaaaaacctatacatatggaaatgcacccgtgcagggcattaacatcacaaaagatggattcaacttg
 gaactgacaccgatgatcagccaatctacgcagataaaacctatcagcctgaacctcaagtgggtgatgtgaatggca
 tgacatcactggtactgatgaaaagtatggaggcagagctttaagcctgataccaaaatgaagccttggtatggtctttg
 ccaagcctactaataaagaaggaggtcaggcaaatgtgaaaacaggaacaggcactactaaagaatatgacataga
 catggctttcttgacaacagaagtgcggctgctgctggcctagctccagaaattgtttgtactgaaaatgtggattgga
 aactccagatacccatattgtatacaaagcaggcacagatgacagcagcttcttattaatttgggtcagcaagccatgcc
 caacagacctaactacattggttcagagacaactttatcgggctcatgtactacaacagcactggcaatatgggggtgct
 ggccggtcaggcttctcagctgaatgtgtgtggtgacttgaagacagaaacaccgagctgtcctaccagcttctgtgac
 tctctgggtgacagaacccggtatttcagatgtggaatcaggcggtggagacgctatgatcctgatgtgcgcatattgaaa
 atcatggtgtggaggatgaactccaactattgttccctctggatgctgtggcagaacagatacttatcagggaattaag
 gctaattggaactgatcaaaccacatggaccaaaagatgacagtgtaatgatgtaatgagataggcaagggaatccat
 tcgcatggaatcaacatccaagccaacctgtggaggaaacttctctacgccaacgtggccctgtacctgcccagactctt
 acaagtacacgcggccaatgttaccctgcccaaccaacacacactacgattacatgaacggccgggtggtggcg

cctcgtggtggactcctacatcaacatcgggcgcgctggtcgtggtatcccatggacaacgtgaaccccttaaccac
 caccgcaatgcggggctcgctaccgctccatgctcctgggaacgggctacgtgccctccacatccaggtgcccc
 agaaatthttcgcatcaagagcctcctgctcctgcccgggtcctacacctaagagtggaacttccgcaaggacgtcaaca
 tgatcctgcagagctcctcggcaacgacgtcgacacggaggggctccatctccttaccagcatcaacctctacgcc
 accttctcccatggcgcaaacacggcctccacgctcgaggccatgctgcaacgacaccaacgaccagtcctca
 acgactacctcctggcgccaacatgctctaccccatcccgccaacgccaccaacgtgcccatctccatccctcgcg
 caactggggcgccctccgcggtggtccttacgctcctcaagaccaaggagacgccctcgtgggtccgggtcgacc
 cctactcgtctactcgggtcctacccctacctcgacggcaccttctacctaaccacacctcaagaaggctccatcacc
 ttcgactcctccgtcagctggcccggaacgaccggctcctgacggccaacgagttcgaaatcaagcgaccgtcgacg
 gcgaggggtacaacgtggccagtgcaacatgaccaaggactggttctggtccagatgctggccactacaacatcg
 gctaccagggcttctacgtgcccaggggtacaaggaccgcatgtactccttctccgcaacttccagcccatgagccggc
 aggtggtggacgaggtcaactacaaggactaccagggcgctaccctggcctaccagcacaacaactcgggttcgtcg
 gctacctcgcgccaccatcgccagggccagccctaccccgccaactacccctacccgctcatcggaagagcgcc
 gtcaccagcgctacccagaaaaagttcctctgagacaggggtcatgtggcgatcccttctccagcaacttcatgtccatg
 ggcgcgctcaccgacctcgccagaacatgctctatgccaactccgcccacgcgctagacatgaatttcgaagtcgacc
 ccatggatgagtcaccccttctctatgttcttctgaagtcttcgacgtcgtccgagtgaccagccccaccgcggtcatc
 gaggcggtctacctcgccaccccttctcgccggttaacgccaccacctaagctcttcttctgaagccatggccggtg
 gctccggcgagcaggagctcagggccatcatccgacgtgggtcgtggggcctacttctgggcaccttcgataagcg
 ctcccggttcatggcccgcaacagctggcctcgccatgctcaacacggccggcgagaccggggggcgagc
 actggctggccttcgctggaacccgctcgaacacgtctaccttctgaccccttcgggttcgagcagagcgctca
 agcagatctaccagttcgagtagagggcctgctcgccgcagcgccctggccaccgaggaccgctgctcaccctgg
 aaaagtcacccagaccgtgcagggctcgctcgccgctcggggtcttctgctgcatgttctgcacgccttcgtgc
 actggcccgaccgccccatggacaagaacccaccatgaacttctgacgggggtgccaacggcatgctccagtcg
 cccaggtggaacccaccctcgccgcaaccaggaggcgctctaccgcttctcaactccactccgctacttctgctc
 ccaccgcgcgcatcgagaaggccaccgcttcgaccgcatgaatcaagacatgtaaaccgtgtgtatgttaaagt
 cttaataaacagcacttcatgttacacatgcatctgagatgattatttagaaatcgaaagggtctgcccgggtctcgcatg
 gcccggggcagggacacgttgcggaactggtacttggccagccacttgaactcggggatcagcagttgggcagcgg
 ggtgtcggggaaggagtcggtccacagcttccgctcagttgcagggcgccagcaggtcgggcgcgagatcttga
 atcgagttgggaccccggttctcgcgcggggagttgcggtacacgggttgacgactggaacaccatcagggcggt
 gtgttcacgctcgccagcaccgtcgctcggtgatgctctccacgtcgaggtctcggcggtggccatccgaaggggt
 catcttcaggtctgcttcccatggtgggcacgacccgggttgggtgcaatcgagtcagggggatcagcatcat
 ctgggcctgctcggttcatccccgggtacatggccttcatgaaagcctccaattgcctgaacgcctgctgggccttggct
 cctcggtgaagaagaccccgaggactgtagagaactgggtgggtggcgacccggcgctgctgcacgcagcagcg
 cggtcgttgggtggcagctgcaccacgtcgccccccagcggttctgggtgatctggccgggtcggggttctcctcagc
 gcgctgcccgttctcgtcgccacatccatctcgatcatgtctcctctggatcatggtgtccgtcgaggcaccgag
 ctgcccctcgccctcggtgcaccgtgcagccacagcgcgacccgggtgactccagttctgtggcgatctgggaat
 gcgctgcacgaagccctgcaggaagcgcccatcatggtggtcagggcttctgtctagtgaaggtcagcggaatgcc
 gcggtgctcctcgtgatgtacaggtggcagatgcggcggtacacctcgccctgctcgggcatcagctggaagttggcttc
 aggtcggtctccacgcggtagcgttccatcagcatagtcattccatacccttctccaggccgagacgatggcag
 gctcataggggttctcaccatcatctagcgttagcagccggcgccaggggtcgtctcgtccaggggtcacaagctccg
 ctggcgctccttcggtgatccgcacccgggggtagctgaagcccacggccgagctcctcctcggtgtcttctgctcct
 cgctgctcgtgacgtcctgcaggaccacatgcttggcttgcgggggttcttcttggcgggcagcgccggcgagatgtt
 ggagatggcgagggggagcgagttctcgtcaccactactatcttcttcttcttgggtccgagggccacggcggttag
 gtatgtcttctgggggagaggcgaggcgacgggtctcgccggcgactggcggtggtggcagagcccttc
 cggttcgggggtgctcctccggcggtcgtgactgacttctcgcggccggccattgttctcctagggaggaacaa
 caagcatggagactcagccatcgccaacctcgccatctgccccaccgcccagcagagaagcagcagcagcagaatga
 aagcttaaccgccccgcgcccagccccgcacctccgacggcggtcccagacatgaagagatggagggaatcc
 atcgagattgacctgggtatgtgacgcccgggagcagaggaggagctggcagtgcgcttctcacaagaagagata
 caccaagaacagccagagcaggaagcagagaatgagcagagtcaggctgggtcgagcatgacggcgactacctc

cacctgagcggggggaggacgcgctcatcaagcatctgccccggcaggccaccatcgtaaggatgcgctgctga
ccgcaccgaggtgcccctcagcgtggaggagctcagccgcgctacgagttgaacctctctcgccgcgctgcccccc
aagcgccagcccaatggcacctgcgagcccaacccgcgctcaactctaccgggtcttcgcggtgcccaggccctg
gccacctaccacatcttttcaagaacaaaaagatccccgtctcctgcccgcgaacccgacccgcgccaagcgccttttc
aacctgggtcccgccgcccgtacctgatatgcctccttgaagaggttccaagatcttcgaggggtctgggcagcga
cgagactcggggccggaacgctctgcaaggagaaggaggagagcatgagcaccacagcgcctggtcgagttgga
aggcgacaacgcgcggtgctgagtgctcaaacgcacggtcgagctgacccatttcgctaccgggtctgaacctgcc
cccaaagtcatgagcgcggtcatggaccaggtgctcatcaagcgcgctgcccattctcgaggagcaggggcatgca
agactccgaggaggggaagcccggtggtcagcgacgagcagctggcccggtggtggttctaagtctagttcccaga
gtttggaagagcggcgcaaaactcatgatggcgtggtcctggtgacggtggagctggagtgctgcgcccgtttctgcgg
acgcgagacctgcgcaaggtcgaggagaacctgcactacctctcaggcacgggttcgtgcgcccaggcctgcaag
atctccaacgtggagctgaccaacctggtctcctacatgggcatcttgacgagaacccgctggggcagaacgtgtgc
acaccacctgcgcggggaggcccgccgactacatccgcgactgcgtctacctctacctctgccacacctggcaga
cgggcatggcggtgtggcagcagtgctgaggagcagaacctgaaagagctctgcaagctcctgcagaagaacctc
aagggtctgtggaccgggttcgacgagcgcaccaccgctcgacctggccgacctatcttccccgagcgcctcaggc
tgacgctgcgcaacggcctgcccgaacttatgagccaaagcatgttgcaaaactttcgctctttcatctcgaacgctccgg
aatcctgcccgccacctgctccgcgctgcccctcgacttcgtgcgctgaccttcgcgagtgccccccgcccgtgtggag
ccactgctacctgctgcgctggccaactacctggcctaccactcggacgtgatcgaggacgtcagcggcgagggcctg
ctcgagtgccactgcgctgcaacctctgcacgcgcgacccgctccctggcctgcaacccccagctgtgagcgagaccc
agatcatcgccacctcgagttgcaagggcccagcgaaggcgagggttcagccgcaaggggggtctgaaactcacc
ccggggctgtggacctcgccctacttgcaagttcgtgcccaggactaccatcccttcgagatcaggttctacaggac
caatcccatccgccaaggccgagctgtcgccctgcgtcatcaccagggggcatcctggcccaattgcaagccatcc
agaaatcccgccaagaattcttctgaaaaagggccgcggggtctacctgacccccagaccgggtgaggagctcaac
cccggcttccccaggatgccccgaggaaacaagaagctgaaagtggagctgcgcccgtggaggattggagggaag
actgggagaacagcagtcaggcagaggaggaggagatggagggaagactgggacagcactcaggcagaggagga
cagcctgcaagacagctctggagggaagacgaggaggaggcagaggaggaggtggaagaagcagccgcccgcaga
ccgctcgtcctcgcggggggagaaagcaagcagcagcgataccatctcgcctccgggtcgggtcccgctcgaccaca
cagtagatgggacgagaccggacgattcccgaacccaccaccagaccggtgaagaaggagcggcagggatacaa
gtcctggcgggggcacaacacgcatcgtctcctgcttgaggcctgcgggggaacatctccttcacccggcgctac
ctgctcttcaccgcgggtgaactttccccgaacatcttgactactaccgtcacctccacagcccctactactccaaga
agaggcagcagcagcaaaaaagaccagcagaaaaaccagcagctagaaaatccacagcggcggcagcaggtgg
actgaggatcgcggaacgagccggcgcaaacccgggagctgaggaaaccggtcttccccacctctatgccatcttc
cagcagagtcgggggagggagcaggaaactgaaagtcaagaaccgttctctgcgctcgtcaccgcagttgtctgtatc
acaagagcgaagaccaactcagcgcactctcaggacgcccagggtctcttcaacaagtactgcgctcactcttaa
agagtagcccgccccgcccagtcgcagaaaaaggcggaattacgtcacctgtgcccctcgccctagccgcctccac
ccatcatcatgagcaaaagagattccacgccttacatgtggagctaccagcccagatgggcctggccgcccgtgcccgc
ccaggactactccaccgcatgaattggctcagcgcggggcccgcatgatctcaggggtgaatgacatccgcgcca
ccgaaaccagatactcctagaacagtcagcgtcaccgcccacgccccgaatcacctcaatccgcgtaattggccgc
cgccctggtgtaccaggaaattccccagcccacgacgtactacttcgcgagacgcccaggccgaagtccagctgact
aactcaggtgtccagctggcgggcgccaccctgtgtcgtcaccgccccgctcaggggtataaagcggctggtgatcc
ggggcagaggcacacagctcaacgcagaggtggtgagctcttcgctgggtctgcgacctgacggagcttccaactgc
cgatcggggagatcttcttcacgcctcgtcaggccgtcctgactttggagagttcgtcctcgagccccgctcggtggc
atcggcactctccagttcgtggaggagttcactccctcggtctacttcaacccctctcgggtcccccgccactaccgg
acgagttcatcccgaacttcgacgcatcagcagtcgggtggacggctacgattgaatgtccatggtggcgagctgac
ctagctcggcttcgacacctggaccactgcgcccgtctcgtcgtcgggatctcgccgagtttgctactttgagctg
cccaggagcaccctcagggccccggcccacggagtcggatcgtcgtcgaagggggcctcgactcccacctgctcg
gatcttcagccagcgtccgatcctggtcgagcgcgagcaaggacagacccctctgactctgtactgtactgtcaaccacc
ccggcctgcatgaaagtcttctgtctgtgtactgagtataaaaagctgagatcagcgcactactccgacttcggtgt
gtTTAAACtaccacccttatccagtgaataaagatcatattgatgatgattttacagaaataaaaaataatcatttgattt

gaaataaagatacaatcatattgatgatttgagtttaacaaaaaataaagaatcacttacttgaaatctgataccagggtct
 tgtccatgttttctgccaacaccacttctcctccctctccagctctggtactgcaggccccgcggtgcaaaacttctcc
 acacgctgaaggggatgtcaaatctctctgtccctcaatcttcttctatcagatgtccaaaaagcgcggtccgggt
 ggatgatgacttcgacccgtctacccctacgatgcagacaacgcaccgaccgtgccctcatcaaccccccttctctc
 ttcatgatggattccaagagaagccccgtgggggtgtgtccctgcgactggccgacccgtcaccaccaagaacgggga
 aatcacctcaagctgggagaggggggtggacctcgattcctcggaactcatctccaacacggccaccaaggccg
 cggccctctcagttttccaacaacaccatttcccttaacatggatcaccccttttactactaaagatggaaaattatccttaca
 gtttctccaccattaaatatactgagaacaagcattctaaacacactagcttttaggtttggatcaggtttaggactccgtggc
 ctgcttggcagtagcagtttagtctctccacttacatttgatactgatggaaacataaagcttaccttagacagaggttgcag
 tacaacaggagatgcaattgaaagcaacataagctgggctaaagggtttaaattgaagatggagccatagcaaccaa
 cattggaaatgggttagagtttgaagcagtagtacagaaacagggtttagatgcttaccatccaagttaaacttgg
 tctggccttagctttgacagtagcagggccataatggctggttaacaaagaagacgataaactcactttgtggacaacacc
 gatccatcaccaaactgtcaatactcgcagaaaatgatgaaaaactaacactttgcttgactaaatgtgtagtcaata
 ctggccactgtgtcagtttagtttaggaagtggaaacctaacccttacttgccaccgtaagcagtgctcaggtgttct
 acgtttgatgcaaacgggtgttctttaacagaacattctactactaaaaactgggggtataggcagggagatagcat
 gatggcactccatataccaatgtctgtaggattcatgccaatttaaagcttatccaaagtcacaaagttctactactaaa
 ataatatagtagggcaagtatacatgaatggagatgttcaaacctatgcttctactataaccctcaatggtactgatgac
 agcaacagtagcatattcaatgtcatttctacacacctggactaatggaagctatgttggagcaacatttggggctaactctat
 accttctacatcgcgccaagaatgaacactgtatccaccctgcagccaaccctccaccctcctgttgaacaa
 ctctgaaacacaaaaataaaataaagtcaagtgtttattgattcaacagttttacaggattcgagcagttatttctccacc
 tccaggacatggaatacaccaccctctcccccgacagccttgaacatctgaatgccattggtgatggacatgctttgc
 tctccaggttccacacagtttcagagcgagccagctcgggtcggtcagggagatgaaaccctccgggactcccgcat
 tgcacctcacagctcaacagctgaggattgtcctcggtgggtcggtacaggttatctggaagaagcagaagagcggc
 gtgggaatcatagtccgcgaacgggatcgcccggtgtgtcgcacagggccccgcagcagtcgctgcgcccgcgctc
 cgtaagctgtgtcaggggtccgggtccagggtaccctcagcatgatgccacggccctcagcatcagtcgtctgc
 tgcggcgggcgagcagcgcatcggtatctcgtcaggtcgtgcagtagctgcaacacagaaccaccaggttgc
 acagtccatagttcaacacgctccagccgaaactcatcgcggaaggatgctaccacgtggcgctgtaccagatcct
 caggtaaatcaagtgttccccctccagaacacgctgccacgtacatgatctcttgggcatgtggcggttaccacctc
 ccggtaccacatcacctctgttgaacatgcagccccggatgatcctgcggaaccacagggccagcaccgccccgc
 cgcatgcagcgaagagacccccgggtcccggaatggcaatggaggaccaccgctgtaccctgtgatctgtgg
 agctgaacaagtctatgttggcacagcagggcatatgctatgcacatctctcagcactctcaactcctcggggtcaaaa
 ccatacccagggcacggggaactcttcaggacagcgaacccccgcagaacagggaatcctgcacagaacttac
 ttgtcatggacagggatcgcaatcaggcagcaccgggtgatcctccaccagagaagcggggtctcggtctcctcac
 agcgtggaagggggcgccgacaggggtgatggcggaacgggtgatcgtgttcgacccgtgatgatgcagtt
 gcttccgacatttctgacttctgtagcagaacctgtccgggcgctgcacaccgatcgccggcggtctcggcgctt
 ggaacgctcggtgtgaaattgtaaaacagccactctcagaccgtgcagcagatctagggcctcaggagtgtgaag
 atcccatcatgctgatggctctgatcacatcgaccaccgtggaatggccagaccagccagatgatgcaatttgttg
 gtttcggtgacggcggggaggggaagaacaggaagaacctgattaacttttaacaaacgggtctcggtacttcaa
 aatgaagatcgcgagatggcacctctgcccccgctgtgttggggaataacagccaggtcaaagggtatcggtt
 ctgcagatgttccacgggtggttccagcaaagcctccacgcacatccagaaacaagacaatagcgaaagcgggag
 gggttcttaattcctcaatcatgtttactcctgcacatccccagataatttctatttccagccttgaatgattcgaacta
 gttcCtgaggtaaatccaagccagccatgataaagagctcgcgagagcgccctccaccggcatttctaagcacacc
 cataattccaagatattctgctcctggttcacctgcagcagattgacaagcggaatatcaaaatctctccgcgatccctga
 gctcctccctcagcaataactgtaagtactcttcatatcctctccgaaatttttagccataggaccaccaggaataagattag
 ggcaagccacagtagataaaccgaagtctccctcagtgagcattgccaatgcaagactgctataagcatgctggc
 agaccgggtgatatttccagataactggacagaaaatcgccaggcaatttttaagaaaatcaacaaaagaaaaatcc
 tccagggtggacgttttagagcctcggaacaacgatgaagtaaatgcaagcgggtgcgttccagcatggttagttagctgat
 ttagaaaaaacaataatgaacattaacatgcttagcctggcgaacagggtgggtaaatcgttctctccagcaccaggc
 agggcacgggggtctccggcgcgaccctcgtaaaaattgtcgctatgattgaaaacctcacagagagacgttcccggtg

gccggcgtgaatgattcgacaagatgaatacacccccggaacattggcgtccgcgagtgaaaaaagcgcccgagg
aagcaataaggcactacaatgctcagtcctcaagtccagcaaagcgatgccatgcggatgaagcacaataattctcaggt
gcgtacaaaatgtaattactcccctcctgcacaggcagcaaagccccgatccctccagggtacacatacaaagcctcag
cgtccatagcttaccgagcagcagcacacaacaggcgcaagagtcagagaaaggctgagcttaacctgtccacccg
ctctctgctcaatataatagccagatctacactgacgtaaaggccaaagtctaaaaatacccgccaaataatcacacag
cccagcacacgcccagaaaccggtgacacactcaaaaaatacgcgcacttctcaaacgccccaaaactgccgtcat
ttccgggttcccagctacgtcatcaaaacacgactttcaaattccgtcgaccgttaaaaacgtcaccgccccgccccta
acggtcgcccgtctctcagccaatcagcgcgcccgcatccccaattcaaacacctcatttgcatattaacgcgcacaaaa
agtttgaggtatattatgatgatgg

5

SEQ ID NÚM.: 5 Plásmido 1103 ORF (cMSLN)

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgtgctggccaacccctcccaatatcagc
agcctgagccccagacagctgctggattccttgtgccgaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcggaactg
gctgtggccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgctggcccacagactgctgagcct
cccagggatctggacgcccgtcctctggaatctgctgtgttctgaaccccgacgccttcagcggacctcaggcctgcacc
cggttcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccagagggcgcccctgagagacagagactgctgcct
gctgctctggcctgttggggagtgcggggctctgctgtctgaagctgatgtcgggccctgggaggcctggctgtgatct
gcctggaagattcgtggcgagagcgccgaagtgtgctgctgcttagactggtgtcctgtccggccctctggaccaggatc
agcaggaagctgccagagctgctctgcagggcgaggccctccttatggacctcctagcacttgagcgtgtccaccat
ggatgccctgaggggctgctgccagtgctggccagcctatcatcagatccatcccacaggcatcgtggccgctgg
cggcagagaagctctagagatccccttggcgccagcccagcggaacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttctacaagaagtgggagct
ggaagcctgctggacgcccgtctgctggccacccagatggacagagtgaaacgcatccccttcacctatgagcagctg
gacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccccgagagcgtgatccagcacctgggctacctg
ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtggaaacgtgaccagcctggaaacccctgaaggccctgctggaagt
aacaagggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacagattcgtgaaggccagaggccagctggaca
aggacacccctggatacactgaccgcttctaccccggtatctgtgcagcctgtccccgaggaactgagcagcgtgcc
acctagctctatctgggctgtgcgcccccaggacctggatacctgcgatcctagacagctggatgtgctgtatccaaggc
ccggctggccttcagaacatgaacggcagcgagcttctgtaagatccagtccttctggcgaggccctaccgag
gacctgaaagctctgagccagcagaacgttccatggatctggccaccccttatgaagctgcggaccgacgcccgtgctgc
ctctgacagtggtgaggtgcagaaactgctgggccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagaccc
gtgcgagctggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggcctgggactgcaggggggcatccctaa
tggctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctg

SEQ ID NÚM.: 6 Plásmido 1103 Polipéptido (cMSLN)

MASLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLSPRQLLGFPCEVSGLSTERVRELAVALAQ
KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
LLPRGAPERQRLPAALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAELVLLPRL
VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIRSIPQ
GIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTLPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELTPQGYPEVQLHLGYLFLKMSPE
DIRKWNVTSLKLELVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYL
CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
RPVRDWILRQRQDDDLTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEAL

10

SEQ ID NÚM.: 7 Plásmido 1027 ORF (MUC1)

atggctagcaccctggaaccagagccccttcttcttctgctgctgctgaccgtgctgactgtcgtgacaggctctggcc
acgccagctctacacctggcgagagaaagagacaagcgccaccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgag
aagaacgcccgttccatgaccagctccgtgctgagcagccactctcctggcagcggcagcagcacaacacaggcca
ggatgtgacactggcccctggcacagaacctgcctctggatctgcccacactggggacaggacgtgacaagcgtgcc
agtgaccagacctgcccctgggctctacaacaccccctggccacgatgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccct
ggaagcacagcccctccagctcatggcgtgacctctgcccagataccagaccagcccaggatctacagcccacc
cgcacacggcgtgacaagtggccctgacacaagaccgctccaggctctactgctcctcctgcccattggcgtgacaagc
gctcccgcatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgcactagacct
gctcccggatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcaccgcc
cctcccgtgcacaatgtgacatctgcttccggcagcggcagcggctctgctctactggtgcacaacggcaccagcgc
cagagccacaacaacccagccagcaagagcacccttcagcatccctagccaccacagcgacaccccctaccaca
ctggccagccactccaccaagaccgatgctctagcaccaccactccagcgtgcccctctgaccagcagcaaccac
agcacaagccccagctgtctaccggcgtctattcttcttctgctctccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcct
ggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcaggc
cggtctcctgggctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtgggtgagcgtgacctggcttccgggaaggc
accatcaacgtgcacgacgtggaaacccagttcaaccagtacaagaccgaggccgagccgggtacaacctgacct
ctccgatgtgctcgtgctccgacgtgcccctccattctctgcccagctggtgagcggcgtgcccaggatggggaattgctctgc
tgggtcgtgctgctgctggtggccctggccatcgtgtatctgattgcccctggcgtgctgagtgccggcggaagaattac
ggccagctggacatctcccgccagagacacctaccaccccatgagcgagtagccacacataccacacccacggcag
atacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgcccggcaacggcggcagctccctgagcta
cacaatctcgtccgtggccgctgctccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 8 Plásmido 1027 Polipéptido (537 aa) (MUC1)

MASTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTP
PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
LGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLA
SHSTKTDASSTHHSSVPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLED PSTDY
YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQY
KTEAASRYNLTISDVSVDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLLVLCVLVALAIVYLIALAVC
QCRKKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSL
SYTNPAVAAAANL

5

SEQ ID NÚM.: 9 Plásmido 1112 ORF (TERT240)

atgggagctgccccggagccggagaggacccccgtggccagggatcgtgggcccacccgggacgcaccagggga
ccatccgacaggggattctgtgtggtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcgagggagcgtgtct
ggaaccagacattcccacccgtcgggtgggcccggcagcaccacgcgggaccaccgtccacttccagaccggccacggc
catgggacaccccctgcccgcctgtgtatgcccagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacagcttccg
ccgtccttctcctgtcgtcgtcagaccgagcctgaccggagcagcagattggtggaaactatctccttgggtcacgtc
cgtggatgccaggtacccacggcgccctcccgccctccacagagatactggcagatgcggcctctgttctggaattg
ctgggaaaccacgtcagtgccgtacggagtctgtcaagactcactgcctctgagggcggcggtcactccggcgg
ccggagtgtgcgcacgggagaagccccaggggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgccgc
ctcgtgcaacttctgcgcagcactcctgcctggcaagtctacgggttctcgcgcctgctgcgcgcctggtgccg
cctgggctctgggggtcccggcataacgagcgcgcttctgagaaatactaagaagttatctcacttggaaaacatgcc

aagttgtcgtgcaagaactcacgtggaagatgtcagtcgcgattgcgcctggctgcgcccgtcgccgggctcggggtg
 tgtccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaattctgcattggctgatgtcagtgacgtggctgag
 ctgctgcgctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttctaccgcaaactgtgtggagcaagc
 tgcagtcaatcggcattcgccagcatctgaagaggggtgcagctgcgggaactttccgaggcagaagtccgccagcacc
 gggaggcccggcgccgcttctcacgtcgcgtctgagattcatcccaaagcccgacggggtgaggcctatcgtcaacat
 ggattacgtcgtggcgctgcaccttctgccgtgaaaagcgggcccgaacgcttgacctcacgggtgaaggccctcttctc
 cgtgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcgggtgctgggactggacgatatccaccgggct
 5 tggcggacctttgttctccgggtgagagcccaagaccctccgccggaactgtacttcgtgaaggtggcgatcacccggagc
 ctatgatactattccgcaagatcgactcacgaagtcacgcctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgctcagggcg
 gtacgccgtgggtccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccacttccaccgacctc
 cagccttcatgaggcaattcgttgcgcatttgaagagacttcgcccctgagagatgcgggtggtcatcgagcagagctcc
 agcctgaacgaagcagcagcgggtctgtttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgcgggtgcgaatcaggggaaa
 atcatacgtgcagtgccagggaatccacaaggcagcattctgtcgcactcttctgttcccttctacggcgatatggaaa
 acaagctgttcgctgggatcagacgggacgggtgtgctcagactgggtggacgacttctgctggtgactccgcacctca
 10 ctacgcccaaaaccttctccgcactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgtgtaacttccggaaaactgtgg
 tgaatttccctgtcgaggatgaggcactcggaggaaccgcatttgcctaatgccagcacatggcctgttccatggtgctg
 gctgctgctggacacccgaactcttgaagtgcagtcgactactccagctatgcccgacgagcatccgcgccagcctc
 acttcaatcgcggtttaaggccggacgaaacatgcgcagaaagcttttcggagtctccgggttaaatgccattcgctctt
 tctcgatctccaagtcaattcgctgcagaccgtgtgcacgaacatctcaagatcctgctgctccaagcctaccggtccac
 gcttgcgtgcttcagctgcggttccaccaacagggtgtggaagaacccgaccttcttctcggggtcattagcgatactgcctcc
 ctgtgttactcaatcctcaaggcaagaacgcgggaatgtcgtggtgctgaaaggagccgcccgggaccttctctagcg
 15 aagcgggtgcagtggtctctccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgcctacgtcccgtgctgggc
 tcgctgcgcactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccaccctgaccgctctggaagccgcccgaac
 ccagcattgccgtcagatttcaagaccatcttggac

SEQ ID NÚM.: 10 Plásmido 1112 Polipéptido (TERT240)

MGAAPERTPTVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSGTRHS
 HPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFYSSGDKEQLRPSFLLSSLRP
 SLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLL
 KTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFV
 RACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLRR
 SPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKS
 WSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAIEVRQHREARPAALLTSRLRFIPKPDGLRPVNM
 DYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLRV
 RAQDPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVR
 KAFKSHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMC
 HHAVRIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLV
 TPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKRTVVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPW
 CGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLVRLKCHSLFLD
 LQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILK
 AKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSRLTAQTQLSR
 20 KLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 11 Plásmido 1112 ORF (TERT541)

atggctagcgccaaatttctgattggctgatgtcagtgtagcgtggcgagctgctgcgctccttttctacgtcactgagacta
cctttcaaaagaaccgcctgttcttctaccgcaaattctgtgtggagcaagctgcagtcattcgccagcatctgaa
gaggggtgcagctgcgggaactttccgagggcagaagtcggccagcaccgggaggccggcggttctcacgtcgc

gtctgagattcatcccaaagcccgacgggctgaggcctatcgtaacatggattacgtcgtggcgctcgacatttgcgc
5 gtgaaaagcggggccgaacgcttgacctcacgggtgaaggcccttctccgtgctgaactacgagagagcaagacggc
ctggcctgctgggagcttcggtgctgggactggacgatatccaccgggcttggcggacatttctccgggtgagagccc
aagaccctccgccggaactgtacttcgtgaaggtggcgatcacggagcctatgatactattccgcaagatcgactcacc
gaagtcacgcctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgctcaggcggtagccgtggtccagaaggccgcgcac
ggccacgtgagaaaggcgttaagtcgcacgtgtccacttcaccgacctccagccttacatgaggcaattcgttgcgcac
10 ttgcaagagacttcgcccctgagagatgcgggtgctcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcggctgt
ttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgggtgcgaatcaggggaaaaatcatacgtgcagtgccagggaatccac
aaggcagcattctgtcgaactcttctgttcccttctgacggcgataggaaaacaagctgttcgctgggatcagacggga
cgggttgctgctcagactggtggacgacttctgtggtgactccgcacctcactcacgccccaaacatttctccgactctg
gtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgtcaatctccggaaaactgtgtgaattccctgtcgaggatgaggcactc
ggaggaaccgcatttgcctaatgccagcacatggcctgttccatggtgcggctgctgctggacacccgaactcttgaa
gtgcagtcgactactccagctatgccggacgagcatccgcgccagcctcactttcaatcgcggtttaaggccggacg
15 aaacatgcgcagaaagcttttcggagtcctccggcttaaatgccattcgctcttctcgatctccaagtcaattcgctgcaga
ccgtgtgcacgaacatctacaagatctgctgctccaagcctaccggtccacgctgctgcttcagctgccgtttacca
acaggtgtggaagaaccgaccttcttctgcgggtcattagcgatactgcctccctgtgttactcaatctcaaggcaaag
aacgcccgaatgtcgctgggtgcgaaaggagccgcccggaccttctctagcgaagcggtgcagtggtctgcccaccag
gcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgaactacgtccgctgctgggtcgtgctgcgcactgcacagaccagct
gtctagaaaactccccggcaccaccctgaccgctctggaagccgcccgaaccagcattgccgtcagatttcaagacc
atcttggac

SEQ ID NÚM.: 12 Plásmido 1112 Polipéptido (TERT541)

MASAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKS VWSKLQSIGIRQHLKRV
QLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPVNM DYVVGARTFRREKRAERL
TSRVKALF SVLN YERARRPGLLGASVLGLDDI HRAWRTFVLRVRAQDPPPELYFVKVAI
TGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLPY
MRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQ
GIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVR
GVPEYGC VVNLRKTVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDY
SSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLVRLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKILL
LQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGP
LPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSLRTAQ TQLSRKLP GTTLTALEAAANPAL
PSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 13 Plásmido 1325 ORF (TERT343)

atggctagcttctctgtcgtcgtcagaccgagcctgaccggagcacgcagattggtggaaactatcttcttgggtcac
gtccgtggatgccaggtacccacggcgctcccgcgctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttga
attgctgggaaccacgctcagtgcccgtagcgagtcctgtcaagactcactgccctctgagggcgggcgtcactccgg
cgcccgagtggtgcgcacgggagaagccccagggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgc
cgctcgtgcaacttctgcgccagcactcctcgccctggcaagtctacgggttcgtccgcgctgctgcgcgctgggtg
ccgctgggtctctgggggtcccgccataacgagcgccgcttctgagaaataactaagaagttatctcacttggaaaacat
gccaagttgtcgtgcaagaactcacgtggaagatgtcagtcgcgattgcgcctggctgcgcgctgcggggcgctg
gggtgttccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttctgattggctgatgtcagtgtagtggt
cgagctgctgcgctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttctaccgcaaactgtgtggagc
aagctgcagtaacgcgcatcgcagcatctgaagagggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtcggccag
caccgggaggccggcgccggcgcttctcacgtcgcgtctgagattcatccaaagcccgcgggctgaggcctatcgta
acatggattacgtcgtgggcgctcgcaccttccgctgaaaagcgggcccgaacgcttgacctcacgggtgaaggccct

cttctcgtgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcgggtgctgggactggacgatatccacc
gggcttggcgacaccttcttctcgggtgagagcccaagaccctccgcccgaactgtactcgtgaaggtggcgatcacc
ggagcctatgatactattccgcaagatcgactcaccgaagtcacgcctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtc
aggcggtagcccggtggtccagaaggccgcgcagtgccacgtgagaaaggcgttaagtcgcacgtgtccactctcacc
gacctcagccttcatgaggcaattcgttgcgcatttgaagagacttcgcccctgagagatgcgggtggtcatcgagcag
agctccagcctgaacgaagcgagcagcgggtctgttgacgtgttctcgccttcatgtgtcatcacggtgcgaatcagg
ggaaaatcatagctgcagtgccagggaatcccaagcagcattctgtcactcttctgtgttcccttctacggcgatat
ggaaaacaagctgttgcgtgggatcagacgggacgggtgtgctgcagactgggtggacgacttctgctggtgactccgc
acctcactcacgcaaaaccttctcgcactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtggtcaatctccgga
actgtggtgaatttccctgtcagggatgaggcactcggaggaaaccgcatgttgcataatgccagcacatggcctgttccat
ggtgcggtctgctgctggacacccgaactcttgaagtgcagtcgactactccagctatgccgggacgagcatccgcgc
agcctcactttcaatcgcggtttaaggccggacgaaacatgcgcagaaagctttcggagtcctccggctaaatgccatt
cgctcttctcgtatctcaagtcaattcgtcgcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatctcgtcgtccaagcctaccg
gttccacgcttgcgtgctcagctgccgtttaccaacaggtgtggaagaaccgaccttcttctgcgggtcattagcgata
ctgcctccctgtgttactcaatcctcaaggcaaagaacgcgggaatgtcgtggtgcgaaaggagccgcgggacctctt
cctagcgaagcgggtgcagtggtcctgccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgct
gctgggctcgtcgcactgcagagaccagctgtctagaaaactccccggcaccacctgaccgctctggaagccgc
cgccaaccagcattgccgtcagattcaagaccatcttgac

SEQ ID NÚM.: 14 Plásmido 1326 Polipéptido (TERT343)

MASFLSSLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLG
NHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQH
SSPWQVYGFVRACLRRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKM
SVRDCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTFQK
NRLFFYRKSWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDG
LRPIVNM DYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIH
RAWRTFVLVRVRAQDPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVV
QKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGL
FDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQGIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLL
RLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKRTVNFVPEDEALGGTAFVQM
PAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLVRL
KCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDT
ASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLR
TAQTQLSRKLP GTTLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 15 Plásmido 1197 ORF (CMUC1)

atggctagcacaggctctggccacgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccacccagagaagc
agcgtgccaaagcagcaccgagaagaacgccgtgtccatgaccagctcgtgctgagcagccactctcctggcagcgg
cagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccctgccacagaacctgcctctggatctgccgccacctggg
gacaggacgtgacaagcgtgccagtgaccagacctgccctgggctctacaacacccccctgccacgatgtgaccagc
gccccgtataacaagcctgccccctggaagcacagccccctccagctcatggcgtgacctctgccccagataccagacca
gccccaggatctacagccccacccgcacacggcgtgacaagtccccctgacacaagacccgctccaggctctactgct
cctcctgcccattggcgtgacaagcgtccccgatacaaggccagctcctgctccacagcaccaccagcacatggcgtg
acatcagctcccgacactagacctgctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcaacctgatacc
agacctgctctgggaagcaccgccccctccggtgcacaatgtgacatctgctccggcagcgccagcggctctgctctac
actggtgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaacccagccagcaagagcaccacctcagcatccctagc
caccacagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgt

5 gccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctcatttctttctgtccttccacatca
gcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgag
atgttctgcaaattctacaagcagggcggcttctgggctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtgggtgggca
gctgacctggttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtacaagaccgagg
ccgccagccggtacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccttccattctctgcccagcttggcgcagg
cgtgccaggatggggaattgctctgctggtgctcgtgtgctggtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggccgt
gtgccagtgcggcggaagaattacggccagctggacatcttccccgccagagacacctaccaccccatgagcgagta
ccccacataccacacccacggcagatacgtgccacccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgccg
10 gcaacggcggcagctccctgagctacacaaatcctgccgtggcgtgctcctccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 16 Plásmido 1197 Polipéptido (CMUC1)

MASTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQ
GQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGST
APPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAP
GSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPALGSTAPPVHNVTASGSA
SGSASTLVHNGTSARATTTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKTDASSTHHSSVPP
LTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPTDYQELQRDISEMFLQIYKQ
GGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVS
DVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARD
TYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAAAANL

SEQ ID NÚM.: 17 Plásmido 1316 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgctgctggccaacccctccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattcccttgctgccgaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcgggaactg
 gctgtggccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgctggcccacagactgtctgagcct
 cccgaggatctggacgcctgctctggatctgctgctgttctgaaccccgacgccttcagcggacctcaggcctgcacc
 cggttcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgcccagagggcgccctgagagacagagactgtgctcct
 gctgctctggcctgttggggagtgctggggctctctgctgtctgaagctgatgtgctggggccctgggaggcctggctgtgatct
 gcctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgctgctgctagactgggtgctgctccggccctctggaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctctgcagggcgaggccctccttatggacctcctagcacttggagcgtgtccacat
 ggtatccctgaggggctgctgccagtgtggggcagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagctctagagatccctcttggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttctacaagaagtgggagct
 ggaagcctgcgtggacgcccgtctgctggccaccagatggacagagtgaacgccatccccttcacctatgagcagctg
 gacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccccagagcgtgatccagcacctgggctacctg
 ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtggaaacgtgaccagcctggaacccctgaaggccctgctggaagt
 aacaaggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacagattcgtgaaggccagaggccagctggaca
 aggacacccctggatacactgaccgcttctacccccgctatctgtgcagcctgtccccgaggaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgcggccccaggacctggatacctgcgatcctagacagctggatgtgctgtatcccaaggc
 ccggctggccttcagaacatgaacggcagcgagtacttctgtaagatccagtcttctggggcgagccccctaccgag
 gacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttatgaagctgcggaccgacgcccgtgctgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagaccc
 gtgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctgggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcagaatctcaacgccactacgccggctact
 tcgccgacctgctgatccacgacatcgagacaaacccctggccccaccctggaacccagagcccccttcttctctgctgc
 tgtgacctgctgactgtctgacaggctctggccacgccagctctacacctggcgcgagaaagagacaagcgcca
 cccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgcgctgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactct

cctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggcccctgccacagaacctgcctctggatctgc
 cgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgccagtgaaccagacctgcccctgggctctacaacccccctgcccacg
 atgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccctggaagcacagccccctccagctcatggcgtgacctctgccccaga
 5 taccagaccagccccaggatctacagccccaccgcacacggcgtgacaagtgccttgacacaagacccgctcca
 ggctctactgctcctctgcccattggcgtgacaagcgtcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccag
 cacatggcgtgacatcagctcccgacactagacctgctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcg
 cacctgataccagacctgctctgggaagcaccgccccctcccgtcacaatgtgacatctgcttcggcagcggcagcgg
 ctctgcctctacactgggtgcacaacggcaccagcggcagagccacaacaacccagccagcaagagcacccttca
 gcatccctagccaccacagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccac
 cactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctcattcttcttctgt
 10 ccttccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcggg
 atatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcagggcggttcttgggctgagcaacatcaagttcagaccggcag
 cgtgggtggtgagctgacctggcttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtac
 aagaccgaggccgcccagccgggtacaacctgaccttccgatgtgtccgtgtccgacgtgccttcccattctctgcccag
 tctggcgaggcgtgccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgctgctggtggccctggccatcgtgtatctgat
 tgccctggcgtgtgccagtgcggcggaagaattacggccagctggacatcttccccgagagacacctaccacccc
 atgagcaggtacccccacataccacacccacggcagatacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacgagaa
 15 agtgtctgcgggaacggcggcagctccctgagctacacaaatcctgcggtggcgctgcctccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 18 Plásmido 1316 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLSPRQLLGFPCEVSGLSTERVRELAVALAQ
KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
LLPRGAPERQRLLPAALACWGVVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESA EVLLPRL
VSCPGPLDQDQGEAARAALQGGGPPYGGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQ
GIVAAWRQRSSRDP SWRQP ERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPE
DIRKWNVTSLET LKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYL
CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
RPVRDWILRQRQDDLDLTLGLGLQGGIPNGYLVLDSLMEALGSGRIFNAHYAGYFADL
LIHDIETNPGPTPGTQSPFFLLLLLLTVLTVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSST
EKNAVSM TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVT SVPVTR
PALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP
DTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGV
SAPDTRPALGSTAPPVHNVT SASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSH
HSDTP TTLASHSTKTDASSTHHSSVPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFFLSFHISNLQFNS
SLED PSTDYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVH
DVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVAL
AIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSDRSPYEK
VSAGNGGSSLSYTNPAVAAAANL

SEQ ID NÚM.: 19 Plásmido 1313 ORF

atggctagcaccctggaaccagagccctctctctgctgctgctgacctgctgactgtcgtgacaggctctggcc
acgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccaccagagaagcagcgtgccaaagcagcaccgag
aagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctctggcagcggcagcagcacaacacagggcca
ggatgtgacactggccctgccacagaacctgcctctggatctgccgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgcc
agtaccagacctgcctgggctctacaacacccctgccacgatgtgaccagcgccctgataacaagcctgccct

ggaagcacagccctccagctcatggtgacgtctgccacagataccagaccagcccgagatctacagcccccac
cgcacacggcgtgacaagtgccctgacacaagacccgctccaggctctactgctcctcctgccatggcgtgacaagc
gctcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacct
gctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcaccgcc
cctcccggtgcacaatgtgacatctgctccggcagcgcagcggtctgctctacactgggtgcacaacggcaccagcgc
cagagccacaacaaccccagccagcaagagcaccccttcagcatccctagccaccacagcgacacccctaccaca
ctggccagccactccaccaagaccgatgctctagcaccaccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccac
agcacaagccccagctgtctaccggcgtctattcttcttctgcttccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcct
ggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatacagcgagatgttctgcaaactctacaagcaggg
cggcttctgggctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtgggtgagctgacctggttccgggaaggc
accatcaacgtgcacgacgtgaaacccagttcaaccagtacaagaccgagggcggccagccggtacaacctgacct
ctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccttccattctctgccagctctggcgcaggcgtgccaggatggggaattgctctgc
tgggtgctcgtgtgctgtgtgtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggcgtgtgccagtgccggcggaagaattac
ggccagctggacatcttcccggcagagacacctaaccacccatgagcaggtacccacataccacacccacggcag
atacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgccggcaacggcggcagctccctgagcta
cacaatcctgccgtggccgctgctccgccaacctgggatccggcagaatctcaacgccactacgccggctacttgc
ccgacctgctgatccacgacatcgagacaaacctggccccctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctg
gacggcgtgtgtgccaacctcccaatatcagcagcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgcccagaggtgtc
cgccctgagcacagagagagtgcgggaactggctgtggccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagca
gctgcgggtgcttgcccacagactgtctgagcctcccaggatctggacgccctgcctctggatctgctgctgttctgaac
cccagcgccttcagcggacctcaggcctgcacccggttcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccc
gaggcgccccctgagagacagagactgtgctgctgctgtgacctgttggggagtgccgggctctctgctgtctgaagctg
atgtgccccctgggaggcctggcttgtgatctgctggaagattcgtggccgagagcggcgaagtgtgctgctgctaga
ctggtgtcctgtcccggccctctggaccaggatcagcaggaagctgccagagctgctctgcaggcgaggccctccta
tgacctcctagcacttgagcgtgtccaccatggatgcctgaggggctgctgccagtgctggccagcctatcatcag
atccatcccacagggcatcgtggccgctggcggcagagaagctctagagatccctcttggcggcagcccagcgggac
aatcctgcccggccagggttcggagagaggtggaaaagaccgctgcccccttggcaagaaggccaagagagatcgacg
agagcctgatcttctacaagaagtgggagctggaagcctgcgtggacgccgctctgctgcccaccagatggacagagt
gaacgccatccccttcacatagagcagctggacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccc
gagagcgtgatccagcacctgggtacctgttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtgaacgtgaccagc
ctggaaacctgaaggccctgctggaaagtgaacaagggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacag
attcgtgaagggcagagggccagctggacaaggacacctggatacactgaccgccttctaccccggctatctgtgcagc
ctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgccacctgactctatctgggctgtgcggccccaggacctggatacctgcgatcc
tagacagctggatgtgctgtatcccaaggccccggtggccttcagaacatgaacggcagcgagtactcgtgaagatcc
agtcttctctgggcgagccccctaccgaggacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccacctt
atgaagctgcggaccgacgccgtgctgctctgacagtggctgaggtgcagaaactgtgggcccccatgtggaaggg
ctgaaggccgaagaacggcacagaccgctgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgg
gcctgggactgcaggggggcatccctaattggtacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctg

SEQ ID NÚM.: 20 Plásmido 1313 Polipéptido

MASTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTP
PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
LGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTTTPASKSTPFSIPSHHSDTPPTLA
SHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSSFFFLSFHISNLQFNSSLED PSTDY
YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDTVETQFNQY
KTEAASRYNLTISDVSVDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVC

QCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSL
SYTNPAVAAAASANLGSGRIFNAHYAGYFADLLIHDIENTNPGPLAGETGQEAAPLDGVLA
NPPNISSLSPRQLLGFP CAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPP
EDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLLPAALACW
GVRGSLLEADVRLGGLACDLPGRFVAESA EVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAAL
QGGGPPYGPPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA AWRQRSSRDPSWRQP
ERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIP
FTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSL ETLKALLEVN
KGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTA FYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAV
RPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNV S
MDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPV RDWILRQRQDDLDTL
GLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEAL

SEQ ID NÚM.: 21 Plásmido 1159 ORF

atggctagcaccctggaaccagagcccttcttcttctgctgctgctgaccgtgctgactgctgacaggctctggcc
acgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccaccagagaaagcagcgtgccaagcagcaccgag
aagaacgcggtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctctggcagcggcagcagcacaacacagggcca
ggatgtgacactggccctgccacagaacctgccttggatctgccgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgcc
agtaccagacctgcccctgggctctacaacacccctgcccacgatgtgaccagcgccctgataacaagcctgcccct
ggaagcacagccctccagctcatggcgtgaccttgcgccagataccagaccagccccaggatctacagccccacc
cgcacacggcgtgacaagtgccttgacacaagaccgctccaggctctactgctcctctgcccatggcgtgacaagc
gtccccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacct
gtccccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcaccgcc
cctccggtgcacaatgtgacatctgttccggcagcgccagcggtctgctctactggtgcacaacggcaccagcgc
cagagccacaacaacccagccagcaagagcaccctctcagcatccctagccaccacagcgacacccctaccaca
ctggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccacccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccac
agcacaagccccagctgtctaccggcgtctcattcttcttctgtccttccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcct
ggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcaggg
cggttctctggcctgagcaacatcaagttcagaccggcagcgtgggtgagctgaccctggcttccgggaaggc
accatcaacgtgcacgacgtggaaacccagttcaaccagtacaagaccgaggccgagccgggtacaacctgacct
ctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccctccattctctgcccagctgtggcgaggcgtgccaggatggggaattgctctgc
tgggtgctcgtgtcgtgtggtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggcgtgtgccagtgcggcggaagaattac
ggccagctggacatcttccccgcagagacacctaccaccccatgagcagatccccacataccacacccacggcag
atagctgccaccacagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgccggcaacggcgggcagctccctgagcta
cacaatcctgcccgtggccgctgcctccgccaacctgggatccggcgccaccaatttcagcctgtgaaacaggccggc
gacgtggaagagaacctgcccctggtggtggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgtgtgtggccaa
ccctccaatatcagcagcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgcccaggtgtccggcctgagcacagag
agagtgcgggaactggctgtggccctggccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcgggtgcttggccca
cagactgtctgagcctcccgaggatctggacgccctgcctctggatctgtgctgttctgaaccccgacgccttcagcgg
acctcaggcctgcacccggttctcagcagaatccaaggccaacgtggacctgtgccagaggcgccccctgagag
acagagactgctgcctgctgcttggcctgttggggagtgccgggctctctgctgtctgaagctgatgtgcgggccccggga
ggcctggctgtgatctgcctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgtgctgctgactggtgtcctgtccggc
cctctggaccaggatcagcaggaagctgccagagctgctgtcagggcgaggccctcctatggacctctagcacttg
gagcgtgtccacatggatgccctgaggggctgtgccagtgctggccagcctatcatcagatccatcccacagggc
atcgtggccgctggcgccagagaagctctagagatcccttggcgccagcccgagcggacaatcctgcgggccaggg
ttcggagagaggtggaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatctctac
aagaagtgggagctggaagcctgcgtggacggcgtctgtggccaccagatggacagagtgaacgccatccccctc
acctatgagcagctggacgtgtgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccccgagagcgtgatccag

cacctgggctacctgttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtggaaacgtgaccagcctggaacctgaag
gccctgctggaagtgaacaagggccacgagatgtccccccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaagggcag
aggccagctggacaaggacacctggatacactgaccgccttctacccggctatctgtgcagcctgtccccgaggaa
ctgagcagcgtgccacctagctctatctgggtgtgccccccaggacctggatacctgcgatcctagacagctggatgt
gctgtatcccaaggcccggtggccttccagaacatgaacggcagcgagcttctgtgaagatccagctccttctggcg
gagccccctaccgaggacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttatgaagctcggac
cgacgccgtgtgcctctgacagtggctgaggtgcagaaactgtgggcccccatgtggaagggctgaaggccgaaga
acggcacagaccgctgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggcctgggactgcag
gggggcatccctaattggctacctgtgtgacactgagcatgcaggaagccctg

SEQ ID NÚM.: 22 Plásmido 1159 Polipéptido

MASTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
 TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTP
 PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
 TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
 LGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLA
 SHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDY
 YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTAFREGTINVHDTVETQFNQY
 KTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALLAVC
 QCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSL
 SYTNPAVAAAASANLGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPLAGETGQEAAPLDGVLNPPNI
 SSLSPRQLLGFPCEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLD
 ALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLLPAALACWGVRG
 SLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAALQGGG
 PPYGGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAARQRSSRDPSWRQPRTIL
 RPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQ
 LDVLKHKLDELYPQGYPESVIHLGLFLKMSPEDIRKWNVTSLKALLEVNGHEM
 SPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDL
 TCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATF
 MKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDDLTLGLGLQG
 GIPNGYLVLDLSMQEAL

SEQ ID NÚM.: 23 Plásmido 1158 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgtgctggccaaccctcccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattcccttgccgaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcgggaactg
 gctgtggccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcgggtgcctggcccacagactgtctgagcct
 cccgaggatctggacgcccctgcctctggatctgctgctgttctgaaccccgacgccttcagcggacctcaggcctgcacc
 cggttctcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgcccagaggcgcccctgagagacagagactgtgcct
 gctgctctggcctgttggggagtgcggggctctctgctgtctgaagctgatgtgcgggccctggaggcctggctgtgatct
 gcctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgctgctgactggtgtcctgtcccggccctctggaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctctgcagggcgaggccctcctatggacctcctagcacttgagcgtgtccaccat
 ggatgccctgaggggctgctgccagtgtggccagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagctctagagatccctctggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttacaagaagtgggagct
 ggaagcctgcgtggacgcccctctgctgcccacccagatggacagagtgaacgccatccccttcacctatgagcagctg
 gacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccccgagagcgtgatccagcacctgggtacctg
 ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtggaaacgtgaccagcctggaacccctgaaggccctgctggaagtg

aacaagggccacgagatgtccccccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaaggccagaggccagctggaca
 aggacacccctggatacactgaccgcttctaccccggctatctgtgcagcctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgcggcccaggacctggatacctgcgatcctagacagctggatgtgctgtatccaaggc
 ccggctggcctccagaacatgaacggcagcagctacttctgtaagatccagtccttctggcgaggccctaccgag
 gacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttctgaagctgcggaccgacgcccgtgctgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagacc
 gtgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctgggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcgccaccaatttcagcctgctgaaacaggcc
 ggcgacgtggaagagaacctggccctacccctggaaccagagccccttctcctctgctgctgctgacctgctgact
 gtcgtgacaggctctggccacgcccagctctacacctggcgccgagaaagagacaagcgccaccacagagaagcagc
 gtgccaagcagcaccgagaagaacgcccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctcctggcagcggcag
 cagcacaacacagggccaggatgtgacactggcccctgccacagaacctgcctctggatctgcggccacctggggac
 aggacgtgacaagcgtgccagtaccagacctgcctgggctctacaacacccccctgccacgatgtgaccagcgccc
 ctgataacaagcctgcccctggaagcacagcccctccagctcatggcgtgacctctgcccagataccagaccagccc
 caggatctacagccccaccgcacacggcgtgacaagtgccttgacacaagacccgctccaggctctactgctcctc
 ctgcccattggcgtgacaagcgtcccagataaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacat
 cagctcccagacactagacctgctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgacctgataccagac
 ctgctctgggaagcaccgcccctcccgtgcacaatgtgacatctgcttcggcagcgccagcggctctgcctctacactgg
 tgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaacccagccagcaagagcacccttcagcatccctagccacc
 acagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgtgcc
 cctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctcattcttcttctgctcctccacatcagca
 acctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcagagatgt
 tctgcaaatctacaagcagggcggtcctgggctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtggtggtgagct
 gacctggttccgggaaggcaccatcaacgtgcagcagctggaaacccagttcaaccagtacaagaccgaggccg
 ccagccggtacaacctgaccatctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccttccattctctgcccagctgtggcgaggcgt
 gccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgtgctgctggtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggccgtgtg
 ccagtgccggcggaagaattacggccagctggacatcttccccgagagacacctaccaccccatgagcaggtacc
 ccacataccacacccacggcagatacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgcgggc
 aacggcggcagctccctgagctacacaaatcctgcccgtggccgctgcctccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 24 Plásmido 1158 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLNPPNISSLSPRQLLGFPNCAEVSGLSTERVRELAVALAQ
 KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
 LLPRGAPERQRLLPAALACWGVGRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESADEVLLPRL
 VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPO
 GIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTLPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
 EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPE
 DIRKWNVTSLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFFPGYL
 CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
 LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
 RPVRDWILRQRQDDLDLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALGSGATNFSLLKQAGDV
 EENPGPTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNA
 VSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGGQDVTAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALG
 STTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRP
 APGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPD
 TRPALGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSHHSDT
 PTTLASHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLED
 PSTDYYQELQRDISSEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVET

QFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLI
 ALAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGN
 GGSSLSYTNPAVAAAASANL

SEQ ID NÚM.: 25 Plásmido 1269 ORF

atggctagcaccctggaaccagagccccttctctctgctgctgctgaccgtgctgactgtcgtgacaggctctggcc
 acgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccaccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgag
 aagaacgcccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctctggcagcggcagcagcacaacacagggcca
 ggatgtgacactggcccctgccacagaacctgacctggtatctgcccacactggggacaggacgtgacaagcgtgcc
 agtgaccagacctgcccctgggctctacaacaccccctgcccacgatgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccct
 ggaagcacagcccctccagctcatggcgtgacctctgcccagataccagaccagccccaggatctacagccccacc
 cgcacacggcgtgacaagtggccctgacacaagaccgctccaggctctactgctcctctgcccattggcgtgacaagc
 gctcccatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccagactagacct
 gctcccggatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcaccgcc
 cctcccgtgcacaatgtgacatctgctccggcagcggcagcggctctgctctacactggtgcacaacggcaccagcgc
 cagagccacaacaaccccagccagcaagagcacccccctcagcatccctagccaccacagcgacaccccctaccaca
 ctggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccac
 agcacaagccccagctgtctaccggcgtctcattctcttctgctcctccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcct
 ggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcaggg
 cggcttctggcctgagcaacatcaagttcagaccggcagcgtggtggtgacgtgacctggcttccgggaaggc
 accatcaacgtgcacgacgtggaaacccagttcaaccagtacaagaccgaggcccgccagccgggtacaacctgaccat
 ctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccctccattctctgcccagctggtgcagggcgtgcccaggatggggaattgtctgc
 tgggtgctcgtgtcgtgctggtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggcgtgtgcccagtgccggcggaagaattac
 ggccagctggacatcttccccgccagagacacctaccaccccatgagcgagtacccacataccacacccacggcag
 atacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgcccggcaacggcggcagctccctgagcta
 cacaatcctgcccgtggccgtgctccgccaacctgggaggctccggcggaggagctgccccggagccggagagg
 acccccgttggccagggatcgtgggcccctccgggacgcaccaggggaccatccgacaggggattctgtgtggtgtca
 ccggccagggcagcagaagaggcaaccagcctcgagggagcgtgtctggaaccagacattcccacccgtcgggtgg
 gccggcagcaccacgcgggaccaccgtccactccagaccgccacggccatgggacaccccctgcccgcctgtgtatg
 ccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacagcttcggccgtccttctcctgtcgtcgtcagaccga
 gcctgaccggagcagcagattggtgaaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccaggtacccccacggcgctc
 ccgcgctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttggaaattgtgaggaaaccacgctcagtgcccgtacgg
 agtctgtcgaagactcactgcccctgtgaggcgggcgtcactccggcggccggagtggtgcgcacgggagaagcccca
 gggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgcgcctcgtgcaactctgcgccagcactcctcgc
 cctggcaagtctacgggtcgtccgcgcctgctgcgcgcctggtgcccgtgggtctggtgggttcccggcataacgag
 cgccgttcttgagaaatactaagaagttaactcacttggaacacatgcaagtgtcgtgcaagaactcacgtggaag
 atgtcagtcgcgattgcgcctggctgcgcgcctgcgcggcgctgggtgtgtccagctgcagaacaccgcctgagaga
 agaaattctggccaaatttctgattggtgatgtcagtgacgtggtcagctgctgcgtccttttctacgtcactgagact
 accttcaaaagaaccgcctgttcttctaccgcaaatctgtgtggagcaagctgcagtcacatcgccagcatctga
 agaggggtgacgtgcgggaacttccgaggcagaagtccgccagcaccgggaggcccgccggcgttctcacgtcg
 cgtctgagattcatcccaaagcccagcgggctgaggcctatcgtaacatggattacgtcgtggcgctgcaccttccgc
 cgtgaaaagcgggcccgaacgcttgacctacgggtgaaggccctcttctccgtgctgaactacgagagagcaagacgg
 cctggcctgctgggagcttcgggtgctgggactggacgatatccaccgggcttggcgaccttgttctccgggtgagagcc
 caagacctccgccggaactgtacttctgaaggtggcgatcaccggagcctatgatactattccgcaagatcgactcac
 cgaagtcatgcctcgatcatcaaacgcgagaacacttactgcgtcaggcgggtacgccgtggtccagaaggccgcgcat
 ggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccactctcaccgacctccagccttcatgaggcaattcgttgcgcat
 ttgcaagagacttcgccctgagagatgcgggtgcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcgggtctgt
 ttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgcggtgcgaatcaggggaaaatcatacgtgcagtgccagggaaatccac

aaggcagcattctgtcgactctctgtgttcccttctgtacggcgatatggaaaacaagctgttcgctgggatcagacggga
 cgggtgtgtcagactggtggacgacttctgtgtgtgactccgcacactcactcagccaaaaccttctccgactctg
 gtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgtcaatctccggaaaactgtggtgaatttccctgtcgaggatgaggcactc
 ggaggaaccgcatttgcctaatgccagcacatggcctgttccatgggtgcggtctgtgtgacacccgaactcttga
 gtgcagtcgactactccagctatgccggagcagcatccgcgccagcctcacttcaatcgcggtttaaggccggacg
 aaacatgcgagaaagcttctcggagtcctccggcttaaatgccattcgctcttctcgatctccaagtcaattcgctgaga
 ccgtgtgcacgaacatctacaagatcctgtgtctcaagcctaccgggtccacgctgtgctgtcagctgccgtttacca
 acaggtgtggaagaacccgaccttcttctcgggtcattagcgatactgcctccctgtgttactcaatcctcaaggcaaag
 aacgccggaatgtcgtgtgggtgcgaaggagccgcgggaccttctcagcgaagcgggtgcagtggtctgtccaccag
 gcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgctgtgtgggtcgtgtgcgactgcacagaccagct
 gtctagaaaactccccggcaccaccctgaccgctctggaagccgcgcccaaccagcattgccgtcagattcaagacc
 atcttgac

SEQ ID NÚM.: 26 Plásmido 1269 Polipéptido

MASTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
 TSSVLSSHSPGSGSSTTQGDVTLAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTP
 PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
 TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
 LGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLA
 SHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFLLSFHISNLQFNSSLEDPTDY
 YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQY
 KTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVC
 QCRRKNYQQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSDRSPYEKVSAGNGGSSL
 SYTNPAVAAAASANLGGSGGGAPEPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPA
 RPAEEATSLEGALSGTRHSHPSVGRQHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLY
 SSGDKEQLRPSFLLSLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPrRLPRLPQRYWQMR
 PLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDP
 LVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLRRLLVPPGLWGSRHNERRFLRNTKKFISLGKHAKLS
 LQELTWKMSVRDCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFF
 YVTETTFQKNRLFFYRKSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTS
 RLRFPKPDGLRPIVNM DYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFVNLNERARRPGLLG
 ASVLGLDDIHRWRTFVLRVRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQN
 TYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQ
 SSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENK
 LFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKRTVVNFPVED
 EALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGR
 NMRRKLFGVLRKCHSLFDLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQQVW
 KNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRH
 RVTYVPLLGLSLRTAQTQLSRKLP GTTLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 27 Plásmido 1270 ORF

atggctagcacccttgaacccagagcccttcttcttctgtgtgtgtgacgtgtgtgactgtcgtgacaggctctggcc
 acgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccacccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgag
 aagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgtgtgagcagccactctcctggcagcggcagcagcacaacacagggcca
 ggatgtgacactggccctgccacagaacctgctgtggtatgcccacactggggacaggacgtgacaagcgtgcc
 agtgaccagacctgcctgggtctacaacacccctgccacgatgtgaccagcggccctgataacaagcctgccct

ggaagcacagccccctcagctcatggcgtgacctctgccccagataccagaccagccccaggtactacagccccacc
 cgcacacggcgtgacaagtgccctgacacaagacccgctccaggtctactgctcctctgccatggcgtgacaagc
 gctcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacct
 gctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcaccgccc
 cctcccggtgcacaatgtgacatctgctccggcagcggcagcggctctgctctactggtgcacaacggcaccagcgc
 cagagccacaacaacccagccagcaagagcacccccctcagcatccctagccaccacagcgacacccctaccaca
 ctggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccac
 agcacaagccccagctgtctaccggcgtctattcttcttctgctctccacatcagcaacctgcagtcaacagcagcct
 ggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcaggg
 cggcttctgggctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtggtggtgagctgacctggcttccgggaaggc
 accatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtacaagaccgagggccgagccgggtacaacctgacct
 ctccgatgtgctgctgacgtgccccttccattctctgcccagctggtgagcggcgtgcccaggtgggaattgctctgc
 tgggtgctgctgctgctggtggccctggccatcgtgtatctgattgcccctggcgtgtgcccagtgccggcggaagaattac
 ggccagctggacatcttcccgccagagacacctaccacccccatgagcaggtacccacataccacacccacggcag
 atacgtgccacccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgcccggcaacggcggcagctccctgagcta
 cacaatcctgcccgtggcggctgctccgccaacctgggatccggcacaatcctgtctgagggcgccaccaacttcagc
 ctgctgaaactggccggcgacgtggaactgaacctggccctggagctgccccggagccggagaggacccccgttgg
 ccagggatcgtgggcccacccgggacgcaccaggggaccatccgacaggggattctgtgtgtgacccggccaggc
 cagcagaagaggcaaccagcctcaggggagcgttctggaaccagacattcccacccgctgggtggccggcagca
 ccacgcgggaccacccgtccacttccagaccgccaacggccatgggacaccccttgcgcgctgtgtatgcccagactaa
 acacttctgtactcatccggagacaaggaacagcttggccgctccttctctgtctgctcagaccgagcctgaccgg
 agcacgcagattggtggaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccaggtacccacggcgccctcccgcgctcc
 cacagagatactggcagatgcggcctctgttcttgaattgtctgggaaccacgctcagtgcccgtagcgagctctgctc
 aagactcactgcctctgagggcgccggtcactccggcgccggagtgctgacgggagagaagccccagggagagc
 tggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgcgcctctgcaactctgcgcagcactcctgcgcctggcaag
 tctacgggttgcgcgcctgctgcgcgcctggtgcccgcctgggctctggggtcccggcataacgagcgcgccttct
 gagaataactaagaagttatctacttggaaaacatgccaaagtgtcgtgcaagaactcacgtggaagatgtcagtcgg
 cgattgcgcctggctgcgcgcctgcgcggcgctcggtgtgttccagctgcagaacacccgctgagagaagaattctg
 gccaaatttctgattggctgatgtcaggtgacgtggtgagctgctgcgctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaa
 gaaccgcctgttcttaccgcaaatctgtgtggagcaagctgcagtcattcgccagcatctgaagagggtgca
 gctgcgggaacttccgaggcagaagtcgcccagcaccgggaggccggcgcttctacgtcgcgtctgagattc
 atcccaaagcccagcgggtgagggcctatctcaacatggattacgtcgtggcgctgcaccttctgcgtgaaaagc
 gggccgaacgcttgacctcacgggtgaaggcccttctcctgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgct
 gggagcttgcgtgctgggactggacgatccaccgggcttggcgaccttcttccgggtgagagcccaagaccctc
 cggcggaactgtactctggaaggtggcgatcaccggagcctatgatactattccgcaagatcgactcaccgaagtcac
 gcctcgatcatcaaacgcagaaacacttactgcgtcaggcgggtacggcgtggtccagaaggccgcgcatggccacgtg
 agaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccacttccaccgacctccagccttaccatgaggcaattcgttgcgcatltgcaagag
 acttgcgcctgagagatgcggtggtcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcagcagcgtctgtttgacgtgtt
 cctccgcttcatgtgtcatcagcgggtgcgaatcaggggaaaaatcatacgtgcagtgccagggaatccacaaggcagc
 attctgtcagctcttctgttcccttctacggcgatatggaaaacaagctgttccgtgggatcagacgggacgggtgctg
 ctacagactggtgacgacttctgctggtgactccgcacctcactcagccaaaaccttctccgactctggtgagggga
 gtgccagaatacggctgtgtgtgtaactccggaaaactgtggtgaatttccctgtcagagatgaggcactcggaggaac
 cgcatltgtccaaatgccagcacatggcctgttccatggtgcggtctgctgtggacacccgaactcttgaagtgcagtc
 gactactccagctatgccggacgagcatccgcgcagcctcacttcaatcgcggtttaaggccggacgaaacatgc
 gcagaaagcttctcgagtcctccggcttaaatgccattcgcttcttctcgatctccaagtcaattcgctgcagaccgtgtgca
 cgaacatctacaagatcctgctgctccaagcctaccgggttccacgcttgctgcttccagctgcccgttcccaacagggtgtg
 gaagaacccgaccttcttctgcggtcattagcgatactgcctcctgtgttactcaatcctcaaggcaagaacgcggg
 aatgtcgtggtgcaaggagccgcgggaccttctctagcgaagcgggtgagtggtctgcccaccaggccttctcc

tgaagctgaccaggcacagagtacctacgtcccgtgctgggctcgtgcgcactgcacagaccagctgtctagaaa
 actccccggcaccacccctgaccgctctggaagccgcggccaacccagcattgcccgcagattcaagaccatcttgac

SEQ ID NÚM.: 28 Plásmido 1270 Polipéptido

MASTPGTQSPFFLLLLTLVLTVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTP
PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
LGSTAPPVHNVTSASGSASGSASTLVHNGTSARATTTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLA
SHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDY
YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQY
KTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVC
QCRKKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSDRSPYEKVSAGNGGSSL
SYTNPAVAAAASANLGSGLTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGPGAPEPERTPVGQGS
WAHPGRTRGPSDRGFCVVSAPARPAEEATSLEGALSGTRHSHPSVGRQHHAGPPSTS
RPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSLRPSLTGARRLVETIFLGSR
PWPMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGV
CAREKPQGSVAAPEEEDTDPRLVLQLLRQHSSPWQVYGFVRACLRRLVPPGLWGSR
HNERRFLRNTKKFISLGHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLRE
EILAKFLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTFQKNRLFFYRKS VWSKLQSIGIRQHLKRVQ
LRELSEA EVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPVNM DYVVGARTFRREKRAERLT
SRVKALF SVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRAWRTFVL RVRAQDPPPELYFVKVAIT
GAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLQPYM
RQFVAHLQETSPLRD AVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKS YVQCQGI
PQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDG LLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGV
PEYGC VVNLRKTVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSS
YARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLF GVLRLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKILLQ
AYRFHACVLQLP FHQQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLP
SEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQ TQLSRKLP GTTLTALEAAANPALP
SDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 29 Plásmido 1271 ORF

atggctagcggagctgccccggagccggagaggacccccgttgccagggaatcgtagggccatccgggacgcacca
ggggaccatccgacaggggattctgtgtggtgtcacccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcgagggagc
gttgtctggaaccagacattcccacccgtcggtggccggcagcaccacgcgggaccaccgtccacttccagaccgcc
acggccatgggacacccccttgccgcctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacag
cttcggccgtccttctctctgtcgtcgtcagaccgagcctgaccggagcacgcagattggtggaaactatcttcttgggtc
acgtccgtggtatgccaggtacccacggcgctctccgcgcctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttg
aattgctgggaaaccacgctcagtgcccgtagcgagtcctgtctcaagactcactgccctctgagggcgccggtcactccg
gcggccggagtggtgcgcacgggagaagccccagggaagcggtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcg
ccgcctctgtcaactctgcgccagcactcctcgccctggcaagtctacgggtcgtccgcgcctgctgcgccgctggt
gccgcctgggctctgggggtcccggcataacgagcgccgcttctgagaaatactaagaagtatatctacttggaaaaca
tgccaagttgtcgtgcaagaactcacgtggaagatgtcagtcgccgattgcgcctggctgcgccgctcgccgggctcg
ggtgtgtccagctgcagaacaccgcctgagagaagaaattctggccaaattctgcattggctgatgtcagtgtagctggt
cgagctgctgcgctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgcctgttcttaccgcaaattctgtgtggagc
aagctgcagtcattcgccagcatctgaagagggtgcagctgcgggaactttccgaggcagaagtcgcccgag
caccgggagggcccgccggcgcttctcacgtcgctctgaagattcatccaaaagcccgacgggctgaaggcctatcgtca

acatggattacgtcgtgggcgctcgcaccttccgctgaaaagcggggccgaacgcttgacctcacgggtgaaggccct
 ctctccgtgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcggtgctgggactggacgatatccacc
 gggcttggcggaccttctccgggtgagagcccaagacctccgcccgaactgtacttcgtgaaggtggcgatcacc
 ggagcctatgatactattccgcaagatcgactcacgaagtcacgcctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtc
 aggcgggtacgccgtggtccagaaggccgcgcgtggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccactctcacc
 gacctccagccttacatgaggcaattcgttgcgcatttgaagagacttcgcccctgagagatgcggtggtcatcgagcag
 agctccagcctgaacgaagcgagcagcgggtctgtttgacgtgttccctccgcttcatgtgtcatcacgcggtgcgaatcagg
 ggaaaatcatacgtgcagtgcagggaatcccacaaggcagcattctgtcgactctctgtgttcccttctgctacggcgatat
 ggaaaacaagctgttcgctgggatcagacgggacgggtgctgctcagactggtggacgacttctgctggtgactccgc
 acctcactcacgccaaaaccttctccgactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtggtcaatctccggaaa
 actgtggtgaatttccctgtcgaggatgaggcactcggaggaaccgcatttgcctcaaatgccagcacatggcctgttccat
 ggtgcggtctgctgctggacacccgaactcttgaagtgcagtcgactactccagctatgccggacgagcatccgcgcc
 agcctcactttcaatcgcggtttaaggccggacgaaacatgcgcagaaagcttttcggagtcctccggcttaaatgccatt
 cgctcttctcgtatccaagtcaattcgctgcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctgctgctccaagcctaccg
 gtccacgcttgcgtgcttcagctgccgtttcaccaacaggtgtggaagaacccgaccttcttctgcgggtcattagcgata
 ctgcctccctgtgttactcaatcctcaaggcaaaagacgccggaatgtcgtggtgcgaaaggagccgcgggacctctt
 cctagcgaagcgggtgcagtggctctgccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgct
 gctgggctcgtgcgcactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccacctgaccgctctggaagccgc
 cgccaacccagcattgccgtcagattcaagaccatcttgacggatccggcacaatcctgtctgagggcgccaccaact
 tcagcctgctgaaactggccggcgacgtggaactgaaccctggccctacccttgaacccagagcccccttcttcttctgc
 tgcgtgctgaccgtgctgactgtcgtgacaggctctggccacgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcg
 ccacccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagcca
 ctctcctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccctgccacagaacctgcctctggatc
 tgccgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgccagtaccagacctgccctgggctctacaacacccccctgccc
 cgatgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccctggaagcacagccccctccagctcatggcgtgacctctgcccc
 gataccagaccagccccaggatctacagccccaccgcacacggcgtgacaagtgccttgacacaagacccgctc
 caggctctactgctcctcctgcccattggcgtgacaagcgtcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccacc
 agcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacctgctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccag
 cgcacctgataccagacctgctctgggaagcaccgccccctccgtgcacaatgtgacatctgctccggcagcgcagc
 ggctctgcctctacactgggtgcacaacggcaccagcgcagagccacaacaacccagccagcaagagcaccacctt
 cagcatccctagccaccacagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcacc
 accactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctcattcttcttct
 gtccttccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatccagcaccgactactaccaggaactgcagcg
 ggatatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcagggcggttcttggcctgagcaacatcaagttcagaccggc
 agcgtggtggtgcagctgacctggcttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagt
 acaagaccgagggccgacggcgtlacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccttccattctctgccc
 agtctggcgcaggcgtgccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgctgctggtggccctggccatcgtgtatct
 gattgcccctggcgtgtgccagtgcggcggaagaattacggccagctggacatcttccccgagagacacctaccac
 ccatgagcgagtagccacataccacacccacggcagatacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacga
 gaaagtgtctgcgggaacggcggcagctccctgagctacacaaatcctgccgtggccgctgcctccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 30 Plásmido 1271 Polipéptido

MASGAAPERTPVGGGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSGTR
HSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSL
RPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGV
LLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGF
VRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLR
RSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSFYVTETTFQKNRLFFYRKS

VWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDY
VVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLR
VRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHV
RKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFM
CHHAVRIRGKSYVQCQGIPOGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLRLVDDFLL
VTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKTVVNFVPEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFL
DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
KAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSRLTAQTQLS
RKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILDGSGTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGPTPGT
QSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMSSVLSS
HSPGSGSSTTQGQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTPPAHDVTS
APDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHG
VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPALGSTAPP
VHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTTASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKT
DASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDYYQELQ
RDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTAFREGTINVHDTVETQFNQYKTEAA
SRYNLTISDVSVDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCRRK
NYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNP
AVAAASANL

SEQ ID NÚM.: 31 Plásmido 1286 ORF

atggctagcacaggctctggccacgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccacccagagaagc
 agcgtgccaagcagcaccgagaagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctcctggcagcgg
 cagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccctgccacagaacctgcctctggatctgccgccacctggg
 gacaggacgtgacaagcgtgccagtgaccagacctgccctgggctctacaacacccccctgccacgatgtgaccagc
 gcccctgataacaagcctgcccctggaagcacagccccctccagctcatggcgtgacctctgcccagataccagacca
 gcccaggatctacagccccacccgcacacggcgtgacaagtgccctgacacaagacctgctccaggctctactgct
 cctcctgcccctggcgtgacaagcgtcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtg
 acatcagctcccgcactagacctgctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgatacc
 agacctgctctgggaagcaccgccccctcccgctgcacaatgtgacatctgcttccggcagcgccagcggctctgcttac
 actggtgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaacccagccagcaagagcaccccccttcagcatccctagc
 caccacagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgt
 gccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctcattcttcttctgctctccacatca
 gcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgag
 atgttcctgcaaatctacaagcagggcggttccctgggctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtggtggtgca
 gctgacctggttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtacaagaccgagg
 ccgccagccggtacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccttccattctctgccagctctggcgagg
 cgtgccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgtgctggtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggccgt
 gtgccagtgccggcggaagaattacggccagctggacatctccccgccagagacacctaccaccccatgagcgagta
 cccacataccacacccacggcagatacgtgccacccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgccg
 gcaacggcggcagctccctgagctacacaaatcctgccgtggccgctgcctccgccaacctgggatccggcacaatcct
 gtctgagggcgccaccaacttcagcctgctgaaactggccggcgacgtggaactgaacctggccctggagctgcccc
 ggagccggagaggacccccgttggccagggatcgtgggcccatccgggacgcaccaggggaccatccgacagggg
 attctgtgtggtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcgagggagcgtgtctggaaccagacattcc
 caccgctcgggtgggcccggcagcaccacgcgggaccacccgtccactccagaccgccacggccatgggacaccccttg
 ccgcctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacagcttcggccgctcctcctctgtcg
 tcgctcagaccgagcctgaccggagcacgcagattggtggaactatcttccctgggtcacgtccgtggatgccaggtag

cccacggcgccctcccgccctccacagagatactggcagatgcggcctctgttctggaattgctgggaaaccacgctc
 agtgcccgtagcgagtcctgctcaagactcactgccctctgagggcggcgggtcactccggcgggccggagtgctgcacg
 ggagaagccccaggggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgcgcctcgtgcaacttctgcgc
 cagcactcctcgccctggcaagtctacgggttcgtccgcgcctgctgcgcgcctgggtccgcctgggctctggggttcc
 cggcataacgagcgccgcttctgagaaatactaagaagtttatctcacttggaaaacatgccaaagttgctgctgaaga
 actcacgtggaagatgtcagtcgcgattgcgcctggctgcgcgcctgcggggcgtcgggtgtgtccagctgcagaac
 accgcctgagagaagaaattctggccaaattctgcattggctgatgtcagtgtagctggctgagctgctgcgctccttttct
 acgtcactgagactacctttcaaaagaaccgcctgttcttctaccgcaaattctgtgtggagcaagctgcagtaacggcat
 tcgccagcatctgaagaggggtcagctgcgggaactttccgaggcagaagtcgccagcaccgggaggcccgccg
 gcgcttctcagctgcgctctgagattcatcccaaagcccagcgggctgaggcctatcgtcaacatggattacgtcgtgggc
 gctcgcacctttcggcgtgaaaagcgggcccgaacgcttgacctacgggtgaaggccctcttctcgtgctgaactacga
 gagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcggtgctgggactggacgatatccaccgggcttggcggacctttgttct
 ccgggtgagagcccaagaccctccgcgggaactgtacttcgtgaagggtggcgatcaccggagcctatgatactattccg
 caagatcgactcaccgaagtcatcgctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtcaggcggtagcgcgtggctc
 agaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtgcacgtgtccactctcaccgacctccagccttacatgag
 gcaattcgttgcgcatttgcaagagacttcgcccctgagagatgcgggtggtcatcgagcagagctccagcctgaacgaag
 cgagcagcggctctgttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgcggtgcgaatcaggggaaaatcatacgtgcagtg
 ccagggaatcccacaaggcagcattctgtcgactcttctgtgttcccttgctacggcgatatggaaaacaagctgttcgctg
 ggatcagacgggacgggtgtgtcagactgggtggacgacttctgtgtgactccgcacctcactcacgccaaaacc
 tttctccgactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgtgtaactcctccggaaaactgtggtgaatttccctgtcga
 ggatgaggcactcggaggaaccgcatttgcctcaaatgccagcacatggcctgttccatggtgcggctgtgtcgtggaca
 cccgaactctgaagtgcagtcgactactccagctatgcccgacgagcatccgcgcgcagcctcacttcaatcgcggt
 ttaaggccggacgaaacatgcgcagaaagctttcgagtcctccggcttaaatgccattcgtcttctcgtatctccaagtc
 aattcgtgcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctgctgctccaagcctaccggtccacgcttgcgtgcttcagc
 tgccgtttaccaacagggtgtggaagaacccgaccttcttctgcgggtcattagcgatactgcctccctgtgttactcaatcct
 caaggcaaagaacgccggaatgtcgtggtgcgaaaggagccgcgggaccttctctagcgaagcgggtgcagtg
 ctctgccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgcctacgtcccgtgctgggctcgtgcgcactgca
 cagaccagctgtctagaaaactccccggcaccacctgaccgctctggaagccgcgcgccaaccagcattgccgtca
 gattcaagaccatcttgac

SEQ ID NÚM.: 32 Plásmido 1286 Polipéptido

MASTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQ
 GQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGST
 APPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAP
 GSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPALGSTAPPVHNVTASGSA
 SGSASTLVHNGTSARATTTASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKTDASSTHHSSVPP
 LTSSNHSTSPQLSTGVSTFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQ
 GGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDTVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVS
 DVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARD
 TYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAAAANLGS
 TILSEGATNFSLLKLAGDVLPNGPGAPEPERTPVGGQSWAHPGRTRGPSDRGFCV
 VSPARPAEEATSLEGALSGTRHSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAET
 KHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRY
 WQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPGQSVAAPEEEDT
 DPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLRRLVPPGLWGSRHNERRFLRNTKKFISLGKH
 AKLSLQELTWKMSVRDCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELL
 RSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPA
 LLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPG
 LLGASVLGLDDIHRWRTFVLRVRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKP
 QNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVI
 EQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGDME
 NKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKRTVVNFPV
 EDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKA
 GRNMRRKLFGLVRLKCHSLFDLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQQV
 WKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLT
 RHRVTYVPLLGLSLRTAQTLQSRKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 33 Plásmido 1287 ORF

atggctagcggagctgccccggagccggagaggacccccgttggccagggatcgtgggcccatccgggacgcacca
 ggggaccatccgacaggggattctgtgtgtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcagggagc
 gttgtctggaaccagacattcccacccgtcgggtggccggcagcaccacgcgggaccaccgtccactccagaccgcc
 acggccatgggacaccccttgcgcgctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaaacag
 ctccggccgtccttctcctgtcgtcgtcagaccgagcctgaccggagcacgcagattggtggaaactatcttcttgggtc
 acgtccgtggatgccaggtaccccacggcgctcccgcgctccacagagatactggcagatgcggcctctgttctctgg
 aattgctgggaaaccacgctcagtgcccgtagcgagctcgtcaagactcactgccctctgagggcgggcggtcactccg
 gcggccggagtggtgcgcacgggagaagccccagggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcg
 ccgctcgtgcaacttctgcgccagcactcctcgccctggcaagtctacgggttcgtccgcgctgctgcgcgcgctggt
 gccgctgggctctggggttccggcataacgagcgccgcttctgagaaatactaagaagttatctcacttggaaaaca
 tgccaagttgtcgtcgaagaactcacgtggaagatgtcagtcgcgattgcgcctggctgcgcgctcgcgggctcgtc
 ggtgtgtccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttctgattggtgatgtcagtgtagtggt
 cgagctgtcgcctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttctacgcaaattgtgtggagc
 aagctgcagtcaatcggcattcgcagcatctgaagagggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtccgccag
 caccgggaggcccgccggcgcttctcacgtcgcgtctgagattcatccaaagcccagcgggctgaggcctatcgtca
 acatggattacgtcgtggcgctcgcaccttctgcgcgtgaaaagcgggcccgaacgcttgacctcacgggtgaaggccct
 ctctccgtgtgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcggtgctgggactggacgatccacc
 gggcttggcggaccttcttccgggtgagagcccaagaccctccgcgggaactgtacttctgaagggtggcgatcacc
 ggagcctatgatactattccgcaagatcgactaccgaagtcacgcctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgctc
 aggcggtagcgggtggtccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccacttcacc
 gacctccagccttacatgaggcaattcgttgcgcatttgaagagacttcgcccctgagagatgcgggtggtatcgcagcag
 agctccagcctgaacgaagcgagcagcgggtctgtttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgcgggtgcaatcagg
 ggaaaatcatacgtgcagtgccagggaatcccacaaggcagcattctgtcgcactctctgtgttcccttctacggcgat
 ggaaaacaagctgttgcgtgggatcagacgggacgggtgctgctcagactggtggacgacttctgctggtgactccgc
 acctcactcacgcaaaaccttctccgcactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtggtcaatctccggaaa
 actgtggtgaatttccctgtcagaggatgaggcactcgagggaaccgcatttgcctcaaatgccagcacatggcctgttccat
 ggtgcggtctgctgctggacacccgaactcttgaagtgcagtcgactactccagctatgccggagcagcatccgcgcc
 agcctcacttcaatcgcggttgaaggccggacgaaacatgctgcagaaagcttctcgagtcctccggcttaaatgccatt
 cgctcttctcgatctcaagtcaattcgtgcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctgtgctccaagcctaccg
 gttccacgcttgcgtgctcagctgccgtttcaccaacagggtgtggaagaacccgaccttcttctgcgggtcattagcgata
 ctgcctcctgtgttactcaatcctcaaggcaaaagacgcgggaatgtcgtgggtgcgaaaggagccgcgggaccttct
 ctagcggaagcgggtgcagtggtctgcccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgcctacgtccgct
 gctgggctcgtcgcgcactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccaccctgaccgctctggaagccgc
 cgcaaccagcattgccgtcagattcaagaccatcttgacggatccggcacaatcctgtctgagggcgccaccaact
 tcagcctgtgaaactggccggcgacgtggaactgaaccctggccctacaggctctggccacgcagctctacacctgg
 cggcgagaaagagacaagcgccacccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgcgctgtccatga
 ccagctccgtgtgagcagccactctcctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccct
 gccacagaacctgcctctggatctccgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgccagtgaccagacctgcctctg

ggctctacaacacccccctgcccacgatgtgaccagcgccccctgataacaagcctgccccctggaagcacagcccccca
gctcatggcgtgacctctgccccagataccagaccagccccaggatctacagccccacccgcacacggcgtgacaagt
gccccctgacacaagacccgctccaggctctactgctcctctgccccatggcgtgacaagcgtccccgatacaaggccag
ctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacctgctcccgatcaaccgctcc
accagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcaccgccccctcccgctgcacaatgtgac
atctgcttccggcagcgccagcggtctgctctacactgggtgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaacccc
agccagcaagagcaccccccttcagcatccctagccaccacagcgacacccccctaccacactggccagccactccacca
agaccgatgcctctagcaccaccactccagcggtgccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgt
ctaccggcgtctcattcttcttctgctctccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatccagcaccgac
tactaccaggaactgcagcgggatcagcgagatgttctgcaaactacaaagcagggcggtctctgggctgagca
acatcaagttcagaccggcagcgtggtggtgagctgacctggttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgt
ggaaacccagttcaaccagtacaagaccgagggcgccagccggtacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccga
cgtgcccttccattctctgcccagctggtgcagggcgtgcccaggtggtggaattgctctgctggtgctgctgctgctg
tggccctggccatcgtgtatctgattgccctggccgtgtgcccagtgccggcggaagaattacggccagctggacatctccc
cgccagagacacctaccaccccatgagcgagtacccacataccacacccacggcagatacgtgccaccagctcc
accgacagatccccctacgagaaagtgtctgcccggcaacggcggcagctccctgagctacacaaatctgcccgtggcc
gtgcctccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 34 Plásmido 1287 Polipéptido

MASGAPEPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAAEEATSLEGALSGTR
HSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSL
RPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGV
LLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGF
VRACLRLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLR
RSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTFQKNRLFFYRKS
VWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEA EVRQHQREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDY
VVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLR
VRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHV
RKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFM
CHHAVRIRGKSYVQCQGI PQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLL
VTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLRKTVVNFVPEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLT FNRGFKAGRNMRRKLFGLVRLKCHSLFL
DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
KAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQQLS
RKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTLIDGSGTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGPTGS
GHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLA
PATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGV
TSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPA
HGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPALGSTAPPVHNVTASGSASGSASTL
VHNGTSARATTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKTDASSTHSSVPPLTSSNHS
TSPQLSTGVSFFFFLSFHISNLQFNSSLED PSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLS
NIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFS
AQSGAGVPGWGIALLLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSE
YPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNPAVAAASANL

SEQ ID NÚM.: 35 Plásmido 1072 ORF

atggctagcggagctgccccggagccggagaggacccccgttgccagggatcgtgggcccacccgggacgcacca
 ggggacccatccgacaggggattctgtgtgtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcgaggagc
 gttgtctggaaccagacattcccacccgtcggtgggcccagcaccacgcgggaccaccgtccacttcagaccgcc
 acggccatgggacaccccttgcccgcctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacag
 ctccggccgtccttctctgtcgtcgtcagaccgagcctgaccggagcacgcagattggtggaaactatcttcttgggtc
 acgtccgtggatgccaggtaccccacggcgccctcccgccctccacagagatactggcagatgcggcctctgttctgg
 aattgtgggaaaccacgctcagtgcccgtacggagtcctgtcaagactcactgccctctgagggcgggcgtcactccg
 gcggccggagtggtgcacgggagaaagccccagggaaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcg
 ccgctctgtcaacttctgcgccagcactcctcgccctggcaagtctacgggtctgcgcgctgctgcgcgctggt
 gccgctgggctctgggttccggcagacagcgccgcttctgagaaataactaagaagttatctacttgaaaaca
 tgccaagtgtcgtcgaagaactcagtggaagatgtcagtcgcgattgcgctggctgcgcgctgcgcggcgctgcg
 ggtgtgtccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaattctgattggctgatgtcagtgatcgtggt
 cgagctgtcgcgtccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttaccgcaaatctgtgtggagc
 aagctgcagtaacccgcatcgcagcatctgaagaggggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtcggccag
 caccgggagggccggcgccgcttctcacgtcgcgtctgagattcatccaaagcccgacgggctgaggcctatcgtca
 acatggattacgtcgtggcgctgcaccttccgctgaaaagcgggcccgaacgctgacctacgggtgaaggccct
 ctctccgtgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcgggtgctgggactggacgatatccacc
 gggcttggcgaccttcttccgggtgagagcccaagaccctccgcccgaactgtacttctgaaggtggcgatcacc
 ggagcctatgatactattccgaagatcagctacccgaagtcacgctcgtatcatcaaacgcagaacacttactgcgtc
 aggcggtacgcgctgtccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccacttcacc
 gacctccagccttcatgaggcaattcgttgcgcatttgaagagacttgcgccctgagagatgcgggtgcatcgagcag
 agctccagcctgaacgaagcgagcagcggtctgttgcagtggttccctcgttcatgtgtcatcagcggtgcgaatcagg
 ggaaatcatcgtcagtgccagggaatccacaaggcagcatttctgtcacttctgtgttcccttctgacggcgatat
 ggaaacaagctgttgcgtggatcagacgggacgggtgctgctcagactgggtgacgacttctgctgtgtgactccgc
 acctactcacgcaaaaccttctccgactctgtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgtcaatcccgaaa
 actgtgtgaatttccctgtcgaggatgaggcactcggaggaaaccgcatctgtccaaatgccagcacatggcctgttccat
 ggtgcggtctgctgctggacacccgaactctgaagtgcagtcgactactccagctatgcccgacgagcatccgcgcc
 agcctcacttcaatcgcggttgaaggccggacgaacatgcgcagaaagctttcggagtcctccggctaaatgccatt
 cgctcttctcgtatcctaagtcattcgtcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctgctgctccaagcctaccg
 gtccacgcttgcgtgttgcagtcggttcccaacaggtgtggaagaaccgcaccttcttctgcgggtcattagcgata
 ctgctccctgtgttactcaatcctcaaggcaagaacgcgggaatgtcgtggtgcgaaggagccgcccgaacctt
 cctagcgaagcgggtcagtggtctgtccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgt
 gctgggctcgtgcactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccaccctgaccgctctggaagccgc
 cgccaaccagcattgcgtcagattcaagaccatcttgacggatccggcgagggcagaggcagcctgctgacatgt
 ggcgacgtggaagagaaccctggccccctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgctgtgg
 ccaacctcccaatatcagcagcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgcccagggtgtccggcctgagcac
 agagagagtgccgggaactggctgtggcctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcgggtgctg
 gccacagactgtctgagcctcccgaggatctggacgcctgctctggatctgctgctgttctgaacccccgacgccttca
 gcggacctcaggcctgcacccggttctcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccagaggcgcccctg
 agagacagagactgctgctgctgctgtgctgttgggagtgccgggctctgctgctgaagctgatgtgcgggccc
 gggaggcctggctgtgatctgctggaagattcgtggcgagagcgccgaagtgtgctgctgactggtgtctgtcc
 cggccctctggaccaggatcagcaggaagctgcccagagctgctgacgggaggccctcctatggacctctagc
 acttgagcgtgtccaccatggatgcctgaggggctgctgacagtgctggccagcctatcatcagatccatccaca
 gggcatcgtggccgctggcgccagagaagcttagagatccctcttggcgccagcccagcggacaatctgcggcc
 caggttccgagagaggtggaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatct
 tctacaagaagtgaggagctggaagcctgctggacgcccgtctgctggccaccacagatggacagagtgaacgccatcc
 ccttaccatagagcagctggacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccccagagcgtgat
 ccagcacctgggctacctgttctgaagatgagccccaggacatccggaagtgaacgtgaccagcctggaacccct
 gaaggccctgctggaagtgaacaaggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacagattcgtgaagg

gcagagggcagctggacaaggacacccctggatacactgaccgccttctaccccggtatctgtgcagcctgtccccga
 ggaactgagcagcgtgccacctagctctatctgggctgtgcggccccaggacctggatacctgcgatcctagacagctg
 gatgtgctgtatccaaggccccggtggccttcagaaacatgaacggcagcagtagtctgtgaagatccagtccttctg
 ggcggagccccctaccgaggacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccacctttatgaagctgc
 ggaccgacgccgtgtgcctctgacagtggctgaggtgcagaaactgtgtggcccccatgtggaagggctgaaggccg
 aagaacggcacagacccgtgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggcctgggact
 gcaggggggcatccctaattggctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctg

SEQ ID NÚM.: 36 Plásmido 1272 Polipéptido

MASGAPEPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSGTR
 HSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSL
 RPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGV
 LLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTPRRLVQLLRQHSSPWQVYGF
 VRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLR
 RSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVELLSFFFYVTETTFQKNRLFFYRKS
 VWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNDY
 VVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLR
 VRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHV
 RKAFAKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFM
 CHHAVRIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLL
 VTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKTVVNFVVEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
 WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFL
 DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
 KAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSRLTAQTQLS
 RKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKILTLDGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPLAGETGQEA
 APLDGVLANPPNISSLSRQLLGFPACAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCL
 AHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRL
 PAALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESA EVLLPRLVSCPGPLDQDQQ
 EAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA AWRQRSSRD
 PSWRQPRTLRLPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQM
 DRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLET
 KALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTA FYPGYLCSLSPEELSSVP
 PSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKAL
 SQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQ
 DDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDSLMEAL

SEQ ID NÚM.: 37 Plásmido 1273 ORF

atggctagcggagctgccccggagccggagaggacccccgttggccagggatcgtgggcccatccgggacgcacca
 ggggacctccgacaggggattctgtgtgtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcaggggagc
 gttgtctggaaccagacattcccaccgctcggtggggccggcagcaccacgcgggaccaccgtccactccagaccgcc
 acggccatgggacacccctgcccgcctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacag
 cttcgccgtccttctctgtctgtcgtcagaccgagcctgaccggagcacgcagattggtggaaactatcttcttgggtc
 acgtccgtggatgccaggtacccacggcgccctccgcgctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttg
 aattgtgggaaaccagctcagtgcccgtagcgagtcctgtcaagactcactgcccttgaggcgggcgtcactccg
 gcgccggagtggtgcacgggagaaagccccagggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcg
 ccgctcgtgcaacttctgcgacagcactcctcgccctggcaagtctacgggtcgtccgcgctgcctgcgcgcctggt
 gccgcctgggctctgggggtcccgccataacgagcgccgcttctgagaaataactaagaagttatctcacttgaaaaca

SEQ ID NÚM.: 38 Plásmido 1273 Polipéptido

MASGAAPERTPVGGQSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPPARPAEEATSLEGALSGTR
 HSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSL
 RPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGV
 LLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGF
 VRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLR
 RSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSSFFVTETTFQKNRLFFYRKS
 VWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDY
 VVGARTFRREKRAERLTSRVKALFVNLNERARRPGLLGASVLGLDDIHRAWRTFVLR
 VRAQDPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHV
 RKAFFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFM
 CHHAVRIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLL
 VTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLRTVNFVVEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
 WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFL
 DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
 KAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQQLS
 RKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILDGSGGLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLS
 PRQLLGFPCEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPL
 DLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLPAALACWGVRSLLS
 EADVRLGGLACDLPGRFVAESAELLPRLVSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPY
 GPPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTILRPR
 FRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDV
 LKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETALKALLEVNKGHEMSP
 QVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDT
 DPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMK
 LRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDLGLGLQGQIP
 NGYLVLDLSMQEAL

SEQ ID NÚM.: 39 Plásmido 1274 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgctgctggccaacccctcccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattcccttgctgagaggtgtccgctgagcacagagagagtgcgggaactg
 gctgtggcctggccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgctggccacagactgtctgagcct
 cccgaggaatctggacgcccctgctctgagctgctgctgttctgaaccccgacgcctcagcggacctcaggcctgcacc
 cggctctcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgcccagagggcgcccctgagagacagagactgctgct
 gctgcttgccctgttggggagtgcggggctctgctgctgaagctgatgtgcggggccctgggaggcctgctgtgatct
 gcctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgctgctgactggtgtcctgtccggccctctgaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctgctgagggcgaggccctcctatggacctcctagcactggagcgtgtccaccat
 ggatgccctgaggggctgctgcccagtgctggccagcctatcatcagatccatccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagctctagagatccctctggcgagcccgagcggaacatcctgcggcccagggttcggagagagggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttctacaagaagtgggagct
 ggaagcctgcgtggacgcccgtctgctggccaccagatggacagagtgaacgccatccccttcacctatgagcagctg
 gacgtgctgaagcacaagctggtgagctgtacccccagggtacccccgagagcgtgatccagcactgggctacctg
 ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtgaacgtgaccagcctggaaacccctgaaggccctgctggaagtg
 aacaagggccacgagatgccccccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaagggcagaggccagctggaca
 aggacacccctggatacactgaccgcttctaccccggtatctgtgcagcctgtccccgaggaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgcggccccaggacctggatacctgcgactctagacagctggatgtgctgatcccaaggc
 ccgctggcctccagaacatgaacggcagcagctactcgtgaagatccagtccttctggcgaggccctaccgag
 gacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccacctttatgaagctgcggaccgacgcgctgctgc

ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggcccccatgtggaagggctgaaggccgaagaacggcacagaccc
gtgcgcgactggatcctgagggcagagacaggtgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
tggctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcgagggcagaggcagcctgctgacatgtgg
cgacgtggaagagaaccctggccccggagctgccccggagccggagaggacccccgtggccagggatcgtgggccc
catccgggacgcaccaggggaccatccgacaggggattctgtgtggtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaa
ccagcctcgagggagcgtgtgtggaaccagacattcccacccgctcggtgggcccgcagcaccacgcgggaccaccg
tccacttccagaccgccacggccatgggacacccctgcccgcctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatcc
ggagacaaggaacagcttcggccgctcttctctctgtctgctcagaccgagcctgaccggagcagcagattggtgg
aaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccaggtacccacggcgccctcccgcgctcccacagagatactggcag
atgcggcctctgttctggaattgctgggaaccacgctcagtgccgtacggagtctgtcaagactcactgccctctga
ggcgcgcggtcactccggcgccggagtgctgcacgggagaagccccaggggaagcgtggcagctccggaagagg
aggacaccgatccgcgcgcctcgtgcaacttctgcgccagcactcctcgccctggcaagtctacgggttcgtccgcgc
tgctgcgcgcctggtgcccctgggctctggggttcccggcataacgagcgccgcttctgagaaataactaagaagttt
atctcacttgaaaacatgccaagttgctgctgcaagaactcacgtggaagatgtcagtcgcgattgcgctggctgcgc
cgctcgccgggctggtgtgttccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttctgattggctg
atgtcagtgtagctggtgagctgctgcgctcttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttacc
gcaaatctgtgtggagcaagctgcagtaatcggcattcgccagcatctgaagaggggtcagctgcgggaacttccga
ggcagaagtccgccagcaccgggaggccggcgccgcttctacgtgcgctgagattcatcccaaagcccgcagc
ggctgaggcctatcgtcaacatggattacgtcgtggcgctgcaccttccgcgtgaaaagcgggcccgaacgctgacc
tcacgggtgaaggcccttctcctgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcggtgctggg
actggacgatatccaccgggcttggcgaccttcttccgggtgagagcccaagaccctccgcccgaactgtacttctg
gaaggtggcgatcaccggagcctatgatactatccgaagatcgactaccgaagtcatcgctcagatcatcaaaccg
cagaacacttactgctcagggcgtacggcgtggtccagaaggccgcgcagtgccacgtgagaaaggcgttcaagtgc
cacgtgtccactctcaccgacctccagccttaccatgaggcaattcgttgcgattgcaagagacttcgcccctgagagatg
cgggtggtcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcggctgtttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatca
cgcggtgcgaatcaggggaaaatcatacgtgcagtgccagggaatcccacaaggcagcattctgtcagctcttctgtgtc
ccttctgactcggcgatagaaaacaagctgttctgctgggatcagacgggacgggtgctgctcagactggtggacgactt
cctgctggtgactccgcacctcactcacgcaaaaccttctccgactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgt
ggtcaatctccggaaaactgtggtgaatttccctgtcgaggtgagggcactcggaggaaccgcatttgcctcaaatgccag
cacatggcctgttccatggtgcggtctgtgctggtgacacccgaactctgaagtgcagtcgactactccagctatgccg
gacgagcatccgcgcagcctcacttcaatcgcggttgaaggccggacgaaacatgcgcagaaagcttctcgagtc
ctccggcttaaatgccattcgtcttctcgatctccaagtcaattcgtgctgacacgctgtgcacgaacatctacaagatcctg
ctgctccaagcctaccggttccagcgttgcgtgctcagctgccgttccaccaacagggtgtggaagaacccgaccttcttct
gcgggtcattagcgatactgctcctgtgttactcaatcctcaaggcaagaacgcccgaatgtcgtggtgctgaaag
gagccgcgggaccttcttagcgaagcgggtgcagtggtctgcccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacag
agtacactacgtcccgtgctgggctcgtgcgactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccacctg
accgctctggaagccgcgccaaccagcattgccgtcagatttcaagaccatcttgac

SEQ ID NÚM.: 40 Plásmido 1274 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLNPPNISSLSPRQLLGFPCEVSGLSTERVRELAVALAQ
KNVKLSTEQLRLCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
LLPRGAPERQRLPLAALACWVGVSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAIEVLLPRL
VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQ
GIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTLPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPEVVIQHLGYLFLKMSPE
DIRKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYL

CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
 LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
 RPVRDWILRQRQDDLDLTLGLGLQGIPNGYLVLDSLMEALGSGEGRGSLLTCGDVE
 ENPGGAPEPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSG
 TRHSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLS
 SLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPY
 GVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVY
 GFVRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAW
 LRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFFFYVTETTFQKNRLFFYR
 KSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEA EVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPVNM
 DYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALF SVLN YERARRPGLLGASVLGLDDIHRAWRTFV
 LRVRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGH
 VRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRF
 MCHHAVRIRGKSYVQCQGIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFL
 LVTPLHTAKTFLRTLVRGVPEYGC VVNLRKTVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
 WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFL
 DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
 KAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTQLS
 RKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 41 Plásmido 1275 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgtgctggccaaccctcccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgccgaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcggaactg
 gctgtggccctggccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgcctggccacagactgtctgagcct
 cccgaggatctggacgccctgcctctggatctgctgctgttctgaaccccgacgccttcagcggacctcaggcctgcacc
 cggttctcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccagaggcgccctgagagacagagactgctgcct
 gctgctctggcctgttggggagtgcggggctctctgctgctgaagctgagtgcgggcccctgggaggcctggctgtgatct
 gcctggaagattcgtggcgagagcgccgaagtctgctgctgactggtgtcctgtccggccctctggaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctctgcagggcgaggccctcctatggacctcctagcacttgagcgtgtccaccat
 ggatgccctgaggggctgctgccagtgtggccagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagctctagagatccctcttggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttacaagaagtgggagct
 ggaagcctgcgtggacgccgctctgctggccacccagatggacagagtgaacgccatccccttcacctatgagcagctg
 gacgtgctgaagcacaagctggatgagctgacccccagggctaccccagagcgtgatccagcacctgggctacctg
 ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtgaacgtgaccagcctggaaaccctgaaggccctgctggaagtg
 aacaagggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacagattcgtgaaggccagaggccagctggaca
 aggacaccctggatacactgaccgccttctaccccggtatctgtgcagcctgtccccgaggaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgccccaggaacctggatacctgcgatcctagacagctggatgtgctgtatcccaaggc
 ccggctggccttcagaacatgaacggcagcgagcttctgtgaagatccagtccttctggcgaggccctaccgag
 gacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccacctttatgaagctgaggaccgacgcgctgctgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggcccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagacc
 gtgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggaggctccggcggaggagctgccccgagccggaga
 ggacccccgttggccagggatcgtgggccatccgggacgcaccaggggacctccgacaggggattctgtgtggtg
 caccggccagggcagcagaagaggcaaccagcctcgaggagcgtgtgtggaaccagacattcccacccgtcggtg
 ggccggcagcaccacgcgggaccacctccactccagacggccacggccatgggacaccccttggccgctgtgat
 gccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacagcttcggccgtccttctcctgtcgtcgtcagaccg
 agcctgaccggagcagcagattggtggaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccaggatccccacggcgccct

ccgcgcctccacagagatactggcagatgcggcctctgttctggaattgctgggaaaccacgctcagtgcccgtacg
gagtcctgctcaagactcactgccctctgagggcgggcggtcactccggcgccggagtgctgcgcacgggagaagcccc
agggaaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgcgcctctgcaactctgcgccagcactcctcg
ccctggcaagctacgggttcgtccgcgcctgctgcgcgcctggtgcgcgcctgggtctgggttcccggcataacga
gcgcgccttctgagaaatactaagaagttatctcacttggaaaacatgccaagttgctgctgcaagaactcacgtggaa
gatgtcagtcgcgattgcgcctggctgcgcgcctgcgcggcgctcggtgtgttccagctgcagaacaccgcctgagag
aagaaattctggccaaatttctgattggctgatgtcagtgtagtggtcagctgctgcgctccttttctacgtcactgagac
tacctttcaaaagaaccgcctgttcttaccgcaaactctgtgtggagcaagctgcagtcattcgccagcatctg
aagaggggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtcgccagcaccgggaggcccgccggcgcttctcacgtc
gcgtctgagattcatccaaagcccgacgggctgaggcctatcgtcaacatggattacgtcgtggcgctgcacctttcg
ccgtgaaaagcgggccgaacgcttgacctacgggtgaaggccctcttctccgtgctgaactacgagagagcaagacg
gcctggcctgctgggagcttcggtgctgggactggacgatccaccgggctggcgacctttgttccgggtgagagc
ccaagacctccgcgggaactgtactcgtgaaggtggcgatcaccggagcctatgatactattccgcaagatcgactca
ccgaagtcacgcctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtcaggcggtacgccgtgggtccagaaggccgcgc
atggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccactctcaccgacctccagccttaccatgaggcaattcgtgcgc
atttgaagagacttcgccctgagagatgcgggtggtcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcggtct
gtttgacgtgttctccgctcatgtgtcatcagcggtgcgaatcaggggaaaatcatcagtgacgtgccagggaatccca
caaggcagcattctgtcactcttctgttcccttctacggcgatattgaaaacaagctgttcgctgggatcagacggg
acgggttgcgtcagactggtggacgacttctgctggtgactccgcacctcactcacgcaaaaaccttctccgcactct
ggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtggtcaatctccgaaaactgtggtgaatttccctgtcagagatgaggcac
tcggaggaaccgcatttgcctaatgccagcacatggcctgttccatggtgcggtctgctgctggacaccgcaactctg
aagtcagtcgactactccagctatgccggagcagcatccgcgccagcctcacttcaatcgcggttaaggccgga
cgaaacatgcgcagaaagctttcggagtcctccggcttaaatgccattcgtcttctcagatctcaagtaattcgtgca
gaccgtgtcacgaacatctacaagatcctgctgctccaagcctaccgggtccacgcttgcgtgcttcagctgccgtttcac
caacaggtgtggaagaaccgaccttcttctgcgggtcattagcgatactgctcctctgtgtactcaatcctcaaggcaa
agaacgccggaatgtcgtggtgcgaaaggagccgcgggaccttctctagcgaagcgggtgcagtggtctgcccacc
aggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgtgctgggtcgtgcgcactgcacagacca
gctgtctagaaaactccccggcaccacctgaccgctctggaagccgcgcccaaccagcattgccgtcagattcaag
accatcttgac

SEQ ID NÚM.: 42 Plásmido 1275 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLSPRQLLGFPACAEVSGLSTERVRELAVALAQ
KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
LLPRGAPERQRLPAALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAIEVLLPRL
VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQ
GIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTLPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPE
DIRKWNVTSLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDLDLTLTAFYPGYL
CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
RPVRDWILRQRQDDLDLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALGSGGGGAPEPERTPV
GQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSAPARPAEEATSLEGALSGTRHSHPSVGRQHHAG
PPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSLRPSLTGARRLVETI
FLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVT
PAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLRRLVPPG
LWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLRRSPGVGCVPA
EHLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSWSKLQSIGIRQ
HLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPVNM DYVVGARTFRREK

RAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLRVRAQDPPPELY
FVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLT
DLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSY
VQCQGIPQGSILSTLLCSLCYGDMENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLR
TLVRGVPEYGCVVNLRKTVVNFVVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEV
QSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRLFGVLRCLKHSLFLDLQVNSLQTVCNT
IYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKG
AAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSRLTAQTQLSRKLPGTTLTALEAA
ANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 43 Plásmido 1317 ORF

atggctagcaccctggaaccagagccccttctctctgctgctgacccgtgctgactgctgtagcaggctctggcc
acgccagctctacacctggcgggcgagaaagagacaagcgccaccagagaagcagcgtgccaagcagcaccggag
aagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctcctggcagcggcagcagcacaacacagggcca
ggatgtgacactggccccctgccacagaacctgacctggtgatctgcccacacctggggacaggacgtgacaagcgtgcc
agtaccagacctgccccgggctctacaacacccccctgccacgatgtgaccagcgccccgtataacaagcctgccccct
ggaagcacagccccctccagctcatggcgtgacctctgccccagataccagaccagccccaggatctacagccccacc
cgcacacggcgtgacaagtgccctgacacaagacccgctccaggctctactgctcctcctgcccatggcgtgacaag
gctccccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacct
gctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcacccgcc
cctcccgctgcacaatgtgacatctgcttccggcagcggcagcggctctgctctacactggtgacaaacggcaccagcgc
cagagccacaacaacccccagccagcaagagcaccccccttcagcatccctagccaccacagcgacacccccctaccaca
ctggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccac
agcacaagccccagctgtctaccggcgtctattcttcttctgctctccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcct
ggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgagatgttctctgcaaattctacaagcaggg
cggttctctgggctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtgggtgtgacgtgacctggccttccgggaaggc
accatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtacaagaccgagggccgcccagccggtacaacctgacct
ctccgatgtgctccgtgtccgacgtgccccctccattctctgcccagctctgcccagggcgtgccaggatggggaattgctctgc
tgggtgctgctgctgctggtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggccgtgtgccagtgcgggcggaagaattac
ggccagctggacatcttccccgccagagacacctaccacccccatgagcagtaglccccacataccacacccacggcag
atacgtgccaccacagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgcccggcaacggcggcagctccctgagcta
cacaatcctgcccgtggccgctgctcctccgcaacctgggatccggcagaattctcaacgccccactacgccggctactctg
ccgacctgctgatccacgacatcgagacaaacctggccccctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctg
gacggcgtgctggccaacctcccaatatcagcagcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgcccagggtgc
cgccctgagcacagagagagtgccggaaactggctgtggccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagca
gctgcgggtgctggcccacagactgtctgagcctcccgaggatctggacgcccctgctctggatctgctgctgttctgaac
cccgacgccttcagcggacctcaggcctgcacccgggtcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccc
gagggcggccctgagagacagagactgtgcctgtgctctgacctgttggggagtgccgggctctctgctgtctgaagctg
atgtgcggggccctgggaggcctggcctgtgatctgcctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgctgctgcta
ctggtgtcctgtccccggccctctggaccaggatcagcaggaagctgccagagctgctctgcagggcggaggccctccta
tggacctcctagcacttggagcgtgtccacctggatgccctgaggggctgctgccagtgtgggacagcctatcatcag
atccatcccacagggcatcgtggccgctggcggcagagaagctctagagatccctcttggcggcagcccagcggac
aatcctgcggcccaggttccgagagaggtggaaaagaccgcctgcccccttggcaagaaggccagagagatcgacg
agagcctgatcttctacaagaagtgggagctggaagcctgcgtggacgccgctctgctgcccacccagatggacagagt
gaacgccatccccctcacctatgagcagctggacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccc
gagagcgtgatccagcacctgggctacctgtttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtggaaactgaccagc
ctggaaacctgaaggccctgctggaagtgaacaaggggccacgagatgtccccccaggtggccacactgatcgacag
attctgaagggcagagqccagctggacaaggacacctggatacactgaccgccttctacccccqctatctgtgcacg

ctgtccccgaggaactgagcagcgtgccacctagctctatctgggctgtgcgccccaggacctggatacctgcatcc
tagacagctggatgtgtgtatcccaaggcccgctggcctccagaacatgaacggcagcgagtactctgtgaagatcc
agtcttctggtggcgagccccctaccgaggacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggtatctggccacctt
atgaagctgctggaccgacgacctgtgctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggcccccatgtggaagg
ctgaaggccgaagaacggcacagacctgtgcgcactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgg
gcctgggactgcaggggggcatccctaattgctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcg
agggcagaggcagcctgtgacatgtggcgacgtggaagagaaccttgccccggagctgccccggagccggaga
ggacccccgttgccagggatcgtgggccccatccgggacgcaccaggggacctccgacaggggattctgtgtggtg
caccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcaggggagcggtgtctggaaccagacattcccacccgtcggtg
ggccggcagcaccacgctgggaccacctccactccagaccgcccacggccatgggacacccctgcccgcctgtgtat
gccgagactaaacacttctgtactatccggagacaaggaacagcttcggccgtccttctctgtcgtcgtcagaccg
agcctgaccgggagcacgcagattggtggaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccaggtacccacggcgct
cccgcgctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttgaattgctgggaaccacgctcagtgcccgtagc
gagtcctgtcaagactcactgcctctgagggcggtcactccggcgccggagtggtgcgcacgggagaagcccc
agggaaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgcgctctgtgcaacttctgcgccagcactcctc
ccttggaagctacgggtctgcgcgctgctgcgcgctggtgcccgtgggctctggggtcccgccataacga
gcgccgctctgagaaataactaagaagttatctcacttggaacatgcaagttgtcgtgcaagaactcacgtggaa
gatgtcagtcgcgattgcgctggtgcgcgctgcgcggcgctgggtgtgttcagctgcagaacaccgctgagag
aagaaattctggccaaatttctgcattggctgatgtcagtgtagctggtcgagctgctgcgctcctttctacgtcactgagac
taccttcaaaagaaccgctgttcttaccgcaaactctgtgtggagcaagctgcagtcattcgccagcatctg
aagaggggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtcggccagcaccgggaggcccgccgcttctcacgtc
gcgtctgagattcatccaaagcccgacgggctgagggcctatcgtaacatggattacgtcgtggcgctgcaccttcc
ccgtgaaaagcgggcccgaacgcttgacctacgggtgaaggcccttctccgtgctgaactacgagagagcaagacg
gctggcctgtctgggagcttgggtgctgggactggacgatatccaccgggcttggcgaccttgttccgggtgagagc
ccaagacctccgcccgaactgtacttctgaaggtggcgatcaccggagcctatgatactattccgcaagatcactca
ccgaagtcatgcctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtcaggcggtacgccgtggtccagaaggccgcgc
atggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccacttccaccgacctccagcctacatgaggcaattcgttgcgc
atttgaagagacttgcacctgagagatgcggtggtcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcggtc
gttgacgtgttctccgctcatgtgtcatcacggtgcgaatcaggggaaaatcatacgtgcagtgccagggaatccca
caaggcagcattctgtcactctctgtgttcccttctgacggcgatggaaaaacagctgttcgctgggatcagacggg
acgggtgtgctcagactggtggacgacttctgctggtgactccgcacctcactcacgcaaaaaccttctccgactct
ggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtggtcaatctccgaaaactgtggtgaatttccctgtcagagatgaggcac
tcggaggaaccgcatgttccaaatgccagcacatggcctgttccatgggtgcggtctgctggtgacacccgaactctg
aagtgcagtcgactactccagctatgccggacgagcatccgcgcagcctcacttcaatcgcggttcaaggccgga
cgaacatgcgcagaaagcttccgagtcctccggttaaatgccattcgtcttctcgtatccaagtcaattcgtgca
gacctgtgcacgaacatctacaagatcctgtgctccaagcctaccggtccacgcttgcgtgctcagctgccgttccac
caacaggtgtggaagaacccgaccttcttctgctgggtcattagcgatactgcctccctgtgttactcaatcctcaaggcaa
agaacgccggaatgtcgtggtgcgaaaggagccgcgggaccttcttagcgaagcggtgcagtggtctgtccacc
aggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtacctaagctccgctgctgggctcgtgcgactgcacagacca
gctgtctagaaaactccccggcaccacctgaccgctctggaagccgcgccaaccagcattgccgtcagattcaag
accatcttgac

SEQ ID NÚM.: 44 Plásmido 1317 Polipéptido

MASTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTP
PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
LGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLA

SHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDY
 YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQY
 KTEAASRYNLTISDVSVSDVPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVC
 QCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSSTRSPYEKVSAGNGGSSL
 SYTNPAVAAAASANLGSGRIFNAHYAGYFADLLIHDITNPGPLAGETGQEAAPLDGVLA
 NPPNISSLSPRQLLGFPCAIEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHLSEPP
 EDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLPAALACW
 GVRGSLLEADVRLGGLACDLPGRFVAESAIEVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAAL
 QGGGPPYGGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIRSIPQGIVAARQRSSRDPSSWRQP
 ERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIP
 FTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQLHGLFLKMSPEDIRKWNVTSLKLELVN
 KGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAV
 RPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVS
 MDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDDLTL
 GLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPGAPEPERTPVG
 QGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSAPARPAEEATSLEGALSGTRHSHPSVGRQHHAGP
 PSTSRPPRPWDTPCPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSLRPSLTGARRLVETIFL
 GSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPA
 AGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLRLVPPGLW
 GSRHNERRFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLRSPGVGCVPAAEH
 RLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSVWSKLQSIGIRQHL
 KRVQLRELSEAEVRQHREARPAALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVVGARTFRREKRA
 ERLTSRVKALFVNLNERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLRVRAQDPPPELYFV
 KVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDL
 QPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQ
 CQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTL
 VRGVPEYGCVVNLRTVNFVVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQS
 DYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLVRLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYK
 ILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAA
 GPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSRLTAQTQLSRKLP GTTLTALEAAAN
 PALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 45 Plásmido 1318 ORF

atggctagcaccctggaaccagagcccctctctctctgctgctgctgacgctgctgactgctgacaggctctggcc
 acgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccacccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgag
 aagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctctggcagcggcagcagcacaacacaggcca
 ggatgtgacactggccctgccacagaacctgctctggtatctgccgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgcc
 agtgaccagacctgcccgtggtctacaacacccccgccacgatgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccct
 ggaagcacagcccctccagctcatggcgtgacctctgcccagataccagaccagccccaggatctacagccccacc
 cgcacacggcgtgacaagtgcccctgacacaagaccgcctccaggctctactgctctctgcccagcgtgacaagc
 gctcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacct
 gctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcacggcc
 cctcccgctgcacatgtgacatctgctccggcagcgccagcggctctgctctacactggtgcacaacggcaccagcgc
 cagagccacaacaacccagccagcaagagcaccctcagcatccctagccaccacagcgcacacccctaccaca
 ctggccagccactccaccaagaccgatgctctagcaccaccactccagcgtgccccctgaccagcagcaaccac
 agcacaagccccagctgtctaccggcgtctattctctctctgctctccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcct
 ggaagatcccgacccgactactaccaggaactgcagcgggatcagcgagatgttctgcaaactcacaagcaggc
 cggctctctggcctgagcaacatcaagtcagacccggcagcgtggtggtgagctgacctggtctccgggaaggc

accatcaacgtgcacgacgtggaaacccagttcaaccagtacaagaccgagggccgagccggtacaacctgaccat
 ctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccttcccattctctgccagctctggcgcaggcgtgccaggatggggaattgctctgc
 tgggtctcgtgtcgtgtcgtgtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggccgtgtgccagtgccggcggaagaattac
 ggccagctggacatcttccccgccagagacacctaccaccccatgagcgagtacccacataccacacccacggcag
 atacgtgccacccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgccggcaacggcggcagctccctgagcta
 cacaatcctgcccgtggccgtgcctccgccaacctgggatccggcacaatcctgtctgaggcgccaccaactcagc
 ctgtgaaactggccggcgacgtggaactgaacctggccctggagctgccccggagccggagaggacccccgttg
 ccagggatcgtgggcccacccgggacgcaccaggggaccatccgacaggggattctgtgtggtgtaccggccaggc
 cagcagaagaggcaaccagcctcgaggagcgttctggaaccagacattcccacccgctcgttgggccggcgagca
 ccacgcgggaccaccgtccactccagaccgcccacggccatgggacaccccttgcccgcctgtgtatgccgagactaa
 acacttctgtactcatccggagacaaggaacagcttcggccgtccttctcctgtctcgtcagaccgagcctgaccgg
 agcacgcagattggtggaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccagggtacccacggcgccctccgcgcctcc
 cacagagatactggcagatcgggcctctgttcttgggaattgctgggaaaccacgctcagtgcccgctacggagctcgtc
 aagactcactgcccctctgaggcgggcggtcactccggcgccggcggagtgctgcacggggagaagccccagggaagcg
 tggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgccgctcgtgcaactctgcgccagcactcctgccttggcaag
 tctacgggttcgtccgcgctcgtcgcgccgctggtgccgctgggtctggtgggttcccggcataacgagcgccgcttct
 gagaaatactaagaagttatctcacttggaaaacatgccaaagtgtcgtcgaagaactcacgtggaagatgacgtccg
 cgattgcgcctggctgcgcgctcgcgggctcggtgtgttccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctg
 gccaaatttctgattggtgatgtcagtgatcgtggtcagctgtcgcgtccttttctacgtcactgagactaccttcaaaa
 gaaccgcctgttcttaccgcaaactgtgtgagcaagctgcagtcacatcgccattcgccagcatctgaagagggtgca
 gctgcgggaacttccgaggcagaagtccgccagcaccgggaggcccgccggcgcttctcacgtcgcgtctgagattc
 atcccaaagcccgacgggctgaggcctatcgtcaacatggattacgtcgtggcgctgcaccttcccgctgaaaagc
 gggccgaacgcttgacctcacgggtgaaggcccttctcctgctgtaactacgagagagcaagacggccttggcctgct
 gggagcttcgggtgctgggactggacgatatccaccgggcttggcgacaccttgttctccgggtgagagcccaagacctc
 cgccggaactgtacttctgaagggtggcgatcaccggagcctatgatactattccgcaagatcgactaccgaagtcac
 gctcgtatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtcaggcggtacgccgtggtccagaaggccgcgcatggccacgtg
 agaaaggcggttcaagtcgcacgtgtccacttcaccgacctccagccttaccatgaggcaattcgttgcgcatttgaagag
 acttgcgccctgagagatcggtgtgcatcagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcggtctgtttgacgtgtt
 cctccgctcatgtgtcatcacgggtgcgaatcaggggaaaatcatagctgcagtgccagggaatccacaaggcagc
 attctgtcagctctctgtgttcccttgcacggcgatatgaaaacaagctgttcgctgggatcagacgggacgggtgctg
 ctacagactggtggacgacttctgctggtgactccgcacctcactcacgcaaaaaccttctccgactctggtgagggga
 gtgccagaatacggctgtgtgtgcaatctccgaaaactgtgtggaatttccctgtcagagatgaggcactcggaggaaac
 cgcatltgtccaaatgccagcacatggcctgttccatggtgcggtcgtcgtggtgacacccgaacttgaagtgcagtc
 gactactccagctatgcccgacgagcatccgcgccagcctcacttcaatcgcggttgaaggccggagcaaacatgc
 gcagaaagctttcgagctcctccggcttaaatgccattcgtcttctcgtatctcaagtcaattcgtcagaccgtgtgca
 cgaacatctacaagatcctgtcgtccaagcctaccggttccacgcttgcgtgcttcagctgccgttccaccaacaggtgtg
 gaagaacccgaccttcttctcggggtcattagcgatactgctccctgtgttactcaatcctcaaggcaaaagacgccc
 aatgtcgtggtgcaaaaggagccgcgggaccttctcctagcgaagcggtgcagtggtctgccaccaggcttctcctc
 tgaagctgaccaggcacagagtacactacgtcccgtcgtgggtcgtcgcactgcacagaccagctgtctagaaa
 actccccggcaccacctgaccgctctggaagccgcgccaaccagcattgccgtcagatttcaagaccatctggac
 ggatccggcgaggggcagaggcagcctgctgacatgtggcgacgtggaagagaaccttgccccctggctggcgaga
 caggacaggaagccgctcctctggacggcggtgctggccaacctcccaatatcagcagcctgagccccagacagctg
 ctgggattccctgtgcccagggttccggcctgagcacagagagagtgcgggaactggctgtggccctggcccagaaaa
 acgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgcttggccacagactgtctgagcctcccgaggatctggacgcccctgc
 ctctggtatctgctgtgttctgaacccccgacgcttccagcggacctcaggcctgcacccgggttctcagcagaatcccaa
 ggccaacgtggacctgctgccagaggcgccccctgagagacagagactgctgcctgctgctctggcctgttggggagt
 cggggctctctgctgtctgaagctgatgtgcgggccccctgggaggcctggctgtgatctgctggaagattcgtggccgag
 agcgccgaagtgtcgtgcctagactggtgtcctgtcccgcccccttggaaccaggatcagcaggaagctgccagagctg
 ctctgagggcgaggccctcttatggacctcctagcacttggagcgtgtccaccatggatgccctgaggggctgctgc

cagtgtggggccagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgctggcggcagagaagctctagagatcc
 ctcttggcggcagcccagcgggacaatcctgcgccagggttcggagagaggtggaaaagaccgctgcccctctgg
 caagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttacaagaagtgggagctggaagcctgctggacgccgctc
 tgctggccaccagatggacagagtgaacgccatccccctacatgagcagctggacgtgctgaagcacaagctgg
 atgagctgtacccccagggctaccccgagagcgtgatccagcacctgggtacctgttctgaagatgagccccgagga
 catccggaagtgaacgtgaccagcctggaaccctgaaggccctgctggaagtgaacaagggccacgagatgtccc
 cccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaagggcagaggccagctggacaaggacaccctggatacactgacc
 gccttctacccgggtatctgtgcagcctgtccccgagggaactgagcagcgtgccacctagctctatctgggctgtgcgg
 cccagggacctggatacctgcatcctagacagctggtgtgtctatccaaggccggctggccttcagaacatgaa
 cggcagcagtgactcgtgaagatccagtccttctggcgagcccctaccgaggacctgaaagctctgagccagca
 gaacgtgtccatggtatctggccacctttatgaagctgcggaccgacgccgtgctgctctgacagtggctgaggtgcaga
 aactgctgggccccatgtggaagggctgaagggccgaagaacggcacagaccgctgctgactggatcctgagggca
 gagacaggatgacctggacacactgggcctgggactgcaggggggcatccctaattggctacctggtgctggacctgag
 catgcaggaagccctg

SEQ ID NÚM.: 46 Plásmido 1318 Polipéptido

MASTPGTQSPFFLLLLLTVLTVTGS GHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
 TSSVLSSHSPSGSSTTQGQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTP
 PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
 TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
 LGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTTTPASKSTPFSIPSHHSDTPPTLA
 SHSTKTDASSTHHSSVPLTSSNHSTSPQLSTGVSF FLSFHISNLQFNSSLED PSTDY
 YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLT LAFREGTINVHDVETQFNQY
 KTEAASRYNLTISDVSVDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVC
 QCRRKNY GQLDIFPARDTYHPMSEYPTYH THGRYVPPSS TDRSPYEKVSAGNGGSSL
 SYTNPAVAAASANLGS GTILSEGATNFSLLKL AGDVELNPGPGAPEPERTPVGQGS
 WAHPGRTRGPSDRGFCVVS PARPAEEATSLEGALSGTRHSHPSVGRQH HAGPPSTS
 RPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSLRPSLTGARRLVETIFLGS R
 PWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGV
 CAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLRRLVPPGLWGS R
 HNERRFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLRE
 EILAKFLHWLMSVYVVELLR SFFYVTETTFQKNRLFFYRKS VWSKLQSIGIRQHLKRVQ
 LRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRP IVNMDYVVGARTFRREKRAERLT
 SRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDI HRAWRTFVLRVRAQDPPPELYFVKVAIT
 GAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLQPYM
 RQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKS YVQCQGI
 PQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGV
 PEYGCVVNL RKT VVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSS
 YARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLVRLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKILLQ
 AYRFHACVLQLPFHQQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLP
 SEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQ TQLSRKLP GTTTLTALEAAANPALP
 SDFKTILDGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLSPRQ
 LLGFPCA EVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLL
 FLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLLPALACWGVVRSLLSEADV
 RALGGLACDLPGRFVAESA EVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGP PST
 WSVSTM DALRGLLPVLGQPIRSIPQGIVA AWRQRSSRDPSWRQP ERTILRPRFRREV
 EKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHL
 DELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLET LKALLEVNKGHEMSPQVATLI

DRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQL
 DVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDA
 VLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDDLTLGLGLQGGIPNGYLV
 LDLSMQEAL

SEQ ID NÚM.: 47 Plásmido 1319 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgctgctggccaacccctcccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattcccttgccgaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcgggaactg
 gctgtggccctggccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgctggccacagactgtctgagcct
 cccgaggatctggacgcccctgctctgcatctgctgttctgaaccccgaagcctcagcggacctcaggcctgcacc
 cggttcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccagaggcgcccctgagagacagagactgtgctcct
 gctgctctggcctgttggggagtgcggggctctctgctgtctgaagctgatgtgcggggccctgggaggcctggctgtgatct
 gcctggaagattcgtggcgagagcgccgaagtgtgctgctgactggtgtcctgtcccggccctctggaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctctgcagggcgaggccctcctatggacctcctagcacttgagcgtgtccaccat
 ggatgccctgaggggctgctgccagtgtgggcccagcctatcatcagatccatccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagctctagagatccctctggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttacaagaagtgggagct
 ggaagcctgctggacgcccgtctgctggccaccagatggacagagtgaacgcatccccttcacctatgagcagctg
 gacgtgtgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccccgagagcgtgatccagcacctgggtacctg
 ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtgaacgtgaccagcctggaaaccctgaaggccctgctggaagt
 aacaagggccacgagatgtccccccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaagggcagaggccagctggaca
 aggacaccctggatacactgaccgcttctaccccggctatctgtgcagcctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgcccggccaggacctggatacctgcgactcctagacagctggatgtgctgtatccaaggc
 ccggctggccttcagaacatgaacggcagcagctactcgtgaagatccagtccttctggcgaggccctaccgag
 gacctgaaagctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttatgaagctgcggaccgacgcccgtgtgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaaactgtgggcccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagaccc
 gtgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctggtgtggaacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcagaatctcaacgcccactacgcccgtact
 tcggcagcctgctgatccacgacatcgagacaaaccctggccccaccctggaaccagagcccccttctctctgtgc
 tgcagccgtgtgactgtctgacaggtctggccacgcccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgcca
 ccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgcgctgtccatgaccagctccgtgtgagcagccactct
 cctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccctgccacagaacctgcctctggatctgc
 cgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgccagtaccagacctgcctgggctctacaacacccccctgccacg
 atgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccctggaagcacagcccctccagctcatggcgtgacctgtccccaga
 taccagaccagccccaggatctacagccccaccgcacacggcgtgacaagtgccttgacacaagaccgctcca
 ggctctactgtcctctgcccattggcgtgacaagcgtctcccgatacaaggccagctcctggtccacagcaccaccag
 cacatggcgtgacatcagctcccgcactagacctgtctccggatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcg
 cacctgataccagacctgtctgggaagcacgccccctcccgtcacaaatgtgacatctgctccggcagcgccagcgg
 ctctgcctctacactggtgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaaccccagccagcaagagcacccccctca
 gcatccctagccaccacagcgacaccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccac
 cactccagcgtgccccctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctattcttcttctgt
 ccttcacatcagcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcggg
 atatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcagggcggtctcctgggctgagcaaatcaagttcagacccggcag
 cgtggtggtgcagctgacctggcttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtac
 aagaccgagggccgacgggtacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgccttcccattctctgcccag
 tctggcgaggcgtgccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgctggtggccctggccatcgtgtatctgat
 tgcctggcctgtgccagtgcggcggaagaattacggccagctggacatctccccgccagagacacctaccacccc
 atgagcagtagtaccacacataccacacccacggcagatacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacgaaa

agtgtctgccggcaacggcgccagctccctgagctacacaaatcctgccgtggccgctgcctccgccaacctgggatcc
 ggcacaatcctgtctgagggcgccaccaacttcagcctgctgaaactggccggcgacgtggaactgaacctggccctg
 gagctgccccggagccggagaggacccccgttggccagggatcgtggggccatccgggacgcaccaggggaccatc
 cgacaggggattctgtgtgtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcgagggagcgttctgtggaa
 ccagacattcccaccgctcgggtgggcccggcagcaccacgcgggaccaccgtccacttccagaccgccacggccatgg
 gacaccccttggccgctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacagcttcggccgtc
 ctctctctgtcgtcagaccgagcctgaccggagcagcagattggtgaaactatcttcttgggtcagctccgtgg
 atgccaggtagcccccacggcgccctcccgccctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttgggaattgctggg
 aaaccacgctcagtgcccgtagcgagtcctgtcaagactcactgccctctgagggcgggcgtcactccggcgggccgg
 agtgtgcgcacgggagaagccccaggggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgcccgtcgt
 gcaacttctgcgccagcactcctcgccctggcaagtctacgggttcgtccgcgctgcctgcgcccgttggcgccgtg
 gctctgggggttccggcataacgagcgcgcttctctgagaaataactaagaagttatctcacttgaaaacatgccaagt
 gtcgctgaagaactcacgtggaagatgtcagtcgcgattgctgctgctgcgcccgtcgcggggtcgggtgtgttc
 cagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttctgcattggctgatgtcagtgtagctggctgagctgc
 tgcgctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttctaccgcaaactctgtgtggagcaagctgc
 agtcaatcggcattcggcagcatctgaagaggggtcagctgcgggaacttccgaggcagaagtcggccagcaccggg
 agggccggcgccgcttctcagctgcgctgtgagattcatcccaaagcccgacgggctgaggcctatcgtcaacatggat
 tacgtcgtggggtcgcaccttccgctgaaaagcgggccgaacgcttgacctcacgggtgaaggcccttctcctg
 ctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgtgggagcttcgggtgctgggactggacgatccaccgggcttggc
 ggaccttcttccgggtgagagcccaagaccctccgcccgaactgtactcgtgaagggtggcgatcaccggagcctat
 gatactattccgcaagatcgactcaccgaagtcacgctcgatcatcaaaccgcagaacacttactcgtcaggcggtg
 cgccgtggtccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcggtcaagtcgcacgtgtccacttccaccgacctcca
 gccttacatgaggcaattcgttgcgcatttgaagagacttcgcccctgagagatgcgggtggtcatcgagcagagctccag
 cctgaacgaagcgagcagcggtctgttgcagctgttctcgccttcatgtgtcatcacgcggtgcgaatcaggggaaaatc
 atacgtgcagtgccagggaatccacaaggcagcattctgtcgaactcttctgttcccttctacggcgatattgaaaac
 aagctgttctgctgggatcagacgggacgggtgtgtcgcagactgggtggacgacttctgctggtgactccgcacctact
 caccgcaaaaccttctccgactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgtgtaactcgggaaaactgtgggt
 aatttccctgtcagggatgaggcactcggagggaaccgcatttgtccaaatgccagcacatggcctgttcccatggtgcggt
 ctgctgtggacacccgaactctgaagtgcagtcgactactccagctatgccggagcagcatccgcgccagcctcac
 tttaactcgcggcttaaggccggacgaaacatgcgcagaaagcttttcggagtctccggcttaaatgccattcgtcttct
 cgatctccaagtcaattcgtcagaccgtgtgcagcaacatctacaagatcctgctgctccaagcctaccgggtccacgc
 ttgctgtctcagctgcggttccaccaacagggtgtggaagaacccgaccttcttctgcgggtcattagcgatactgcctccct
 gtgttactcaatcctcaaggcaagaacgccggaatgtcgtggtgctgaaaggagccgcccgggaccttctctagcgaa
 gcgggtgcagtggtctgccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgctgctgggtc
 gctgcgactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccacctgaccgctctggaagccgcccgaacc
 cagcattgccgtcagattcaagaccatctggac

SEQ ID NÚM.: 48 Plásmido 1319 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLNPPNISSLSPRQLLGFPCEVSGLSSTERVRELAVALAQ
 KNVKLSTEQLRLCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
 LLPRGAPERQRLLPAALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAELLPRL
 VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQ
 GIVAARWRQRSSRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
 EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPE
 DIRKWNVTSLLETLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAIFYPGYL
 CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLVYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
 LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
 RPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQGIPNGYLVLDLSMQEALGSGRIFNAHYAGYFADL

LIHDIETNPGPTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSST
 EKNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGGDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTR
 PALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP
 DTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP
 SAPDTRPALGSTAPPVHNVTASGSGASGSASTLVHNGTSARATTTASKSTPFSIPSH
 HSDTPTTLASHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNS
 SLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVH
 DVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPPFSAQSGAGVPGWGIALLLVLCVLVAL
 AIVYLIALAVCQCRKKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDSPYEK
 VSAGNGGSSLSYTNPAVAAAANLGSGLTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGPGAPEP
 ERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSGTRHSHPSVGR
 QHHAGPPSTSRRPRWDTPCPPVYAETKHFYSSGDKEQLRPSFLLSSLRPSLTGAR
 RLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHCPL
 RAAVTPAAGVCAREKPGQSVAAPEEEDTPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACLR
 LVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAQLSLQELTWKMSVRDCAWLRSPGVG
 CVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRFFYRKSVWSKLQ
 SIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPAALLSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVVGART
 FRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLRVRAQDP
 PPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSH
 VSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRI
 RGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTH
 AKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLRKTVVNFVVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLD
 TRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRLFGVLRKCHSLFLDLQVNSL
 QTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGM
 SLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTLQSRKLPGTTL
 TALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 49 Plásmido 1320 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgtgctggccaaccctcccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgcccagaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcggaactg
 gctgtggcctggccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgctggccacagactgtctgagcct
 cccgaggatctggacgcccctgctctgcatctgctgtcttctgaaccccgacgcttcagcggacctcaggcctgcacc
 cgggtcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccagaggcgcccctgagagacagagactgtgctct
 gctgctctggcctgttggggagtgcggggctctctgctgtctgaagctgatgtcgggccctgggaggcctggctgtgatct
 gcctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgctgctgcttagactgggtgctgctcccgccctctggaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctctgagggcgaggccctcctatggacctcctagcactggagcgtgtccaccat
 ggatgcctgaggggctgctgccagtgtgggcccagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagctctagagatccctctggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttctacaagaagtgggagct
 ggaagcctgctggacgcccgtctgctggccacccagatggacagagtgaaacgcatcccttcacctatgagcagctg
 gacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggctaccccagagagcgtgatccagcacctgggctacctg
 tttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtggaaacgtgaccagcctggaaaccctgaaggccctgctggaagt
 aacaagggccacagagatgtccccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaaggccagaggccagctggaca
 aggacaccctggatacactgaccgcttctaccccggtatctgtgcagcctgtccccgaggaaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgcgccccaggacctggatacctgcgatcctagacagctggatgtgctgtatcccaaggc
 cgggctggccttcagaacatgaacggcagcgagcttctgtgaagatccagtccttctggggcgaggccctaccgag
 gacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttctgaagctgcggaccgacgcccgtgctgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagaccc

gtgcgcgactggatcctgagggcagagacaggatgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcgagggcagaggcagcctgctgacatgtgg
 cgacgtggaagagaacctggccccggagctgccccggagccggagaggacccccgttggccagggatcgtggggc
 catccgggacgcaccaggggaccatccgacaggggattctgtgtggtgtaccggccaggccagcagaagaggcaa
 ccagcctcgagggagcgttgtctggaaccagacattcccacccgctcggtgggcccggcagcaccacgcgggaccaccg
 tccacttccagaccgcccagggccatgggacaccccttggccgctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatcc
 ggagacaaggaacagcttcggccgctccttctctgtctgctcagaccgagcctgaccggagcagcagattggtgg
 aaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccaggtaccccacggcgccctcccgccctccacagagatactggcag
 atgcggcctctgttctggaattgtctgggaaccacgctcagtgcccgtacggagtcctgctcaagactcactgcccttga
 gggcgggcggtcactccggcgccggagtggtgcgcacgggagaagccccagggaagcgtggcagctccggaagagg
 aggacaccgatccgcgcgcctcgtgcaacttctgcgcagcactcctgcctggcaagtctacgggtcgtccgcgcc
 tgctgcgcgcctggtgccgcctgggctctgggggtcccggcataacgagcgccgcttctgagaaatactaagaagttt
 atctcacttggaaaacatgccaagttgtcgtgcaagaactcacgtggaagatgtcagtcgcgattgcgcctgggtgcgc
 cgctgcgcggggtcggtgtgttccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttctgcatgtgctg
 atgtcagtgtagctgggtcagctgctgcgctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttctacc
 gcaaattctgtgtggagcaagctgcagtcacatcgccattcgcagcatctgaagaggggtgcagctgcgggaacttccga
 ggcagaagtccgcccagcaccgggaggccggcgccgcttctcacgtcgcgtctgagattcatccaaagcccgcagc
 ggctgaggcctatcgtcaacatggattacgtcgtgggctgcaccttccgctgaaaagcgggcccgaacgcttgacc
 tcacgggtgaaggcccttctcctgctgtaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcggtgctggg
 actggacgatatccaccgggcttggcgaccttgttctccgggtgagagcccaagaccctccgcccgaactgtacttctg
 gaaggtggcgatcacgggagcctatgatactattccgcaagatcgactcacccaagtcacgctcgtatcatcaaaccg
 cagaacacttactgctcagggcggtacgccgtggtccagaaggccgcgcagtgccacgtgagaaaggcgttcaagtgc
 cacgtgtccacttccaccgacctccagccttcatgaggcaattcgttgcgcatttgcagagacttgcgccctgagagatg
 cgggtgtcatcagcagagctccagcctgaacgaagcagcagcgggtctgttgcagtggttctccgcttcatgtgtcatca
 cgcggtgcgaatcaggggaaaatcatacgtgcagtgccagggaaatcccacaaggcagcatttctgtcacttctgtgttc
 ctttgcctacggcgatattgaaaacaagctgttgcgtgggatcagacgggacgggtgctgctcagactggtggacgactt
 cctgctggtgactccgcacctcactcacgcaaaaaccttctccgcactctggtgaggggagtgccagaatacggctggtg
 ggtcaatctccggaaaactgtggtgaatttccctgtcagagatgaggcactcggaggaaccgcatttgcgaatgccag
 cacatggcctgttcccatggtgctgctgctggtgacacccgaactcttgaagtgcagtcgactactccagctatgcccg
 gacgagcatccgcgcagcctcacttcaatcgcggtttaaaggccggacgaaacatgcgcagaaagcttctcgagtc
 ctccggcttaaatgccattcgtcttctcgtatctcaagtcattcgtgcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctg
 ctgctccaagcctaccggttccacgcttgcgtgcttgcagctgccgttccaccaacagggtgtggaagaaccgaccttcttct
 gcggtcattagcgatactgctccctgtgttactcaatcctcaaggcaaaagacggcgaatgtcgtgggtgcgaaag
 gagccgcgggaccttctctagcgaagcgggtgcagtggtcgtgccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacag
 agtgacctacgtccgctgctgggtcgtgctgcactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccacccgtg
 accgctctggaagccgcgcgccaaccagcattgccgtcagatttcaagaccatcttggacggatccggcacaatcctgtc
 tgaggggcgccaccaactcagcctgctgaaactggccggcgacgtggaactgaaccctggccctacccttgaaccca
 gagcccccttctctctgctgctgctgaccgtgctgactgtcgtgacaggctctggccacgccagctctacacctggcggcg
 agaaagagacaagcgccaccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgccgtgtccatgaccagc
 tccgtgctgagcagccacttcttggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccccctgccac
 agaacctgcctctggtatgctccgacacctggggacaggacgtgacaagcgtgccagtaccagacctgccttgggtct
 acaacacccccctgccacgatgtgaccagcgccttgcataacaagcctgccccctggaagcacagccccctccagctcat
 ggctgacctctgccccagataccagaccagccccaggatctacagccccacccgcacacggcgtgacaagtcccc
 tgacacaagaccgctccaggctctactgctcctcctgcccattggcgtgacaagcgtccccgatacaaggccagctcctg
 gctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacctgctccggatcaaccgctccaccag
 ctacggcggtgaccagcgacactgataccagacctgcttgggaagcaccgccccctccggtgcacaatgtgacatctgt
 tccggcagcgcagcggctctgcttctacactgggtgcacaacggcaccagcgcagagccacaacaacccagcca
 gcaagagcaccacctcagcatccctagccaccacagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagacc
 gatgcctctagcaccaccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctacc

ggcgtctcattcttcttctgtcctccacatcagcaacctgcagttaacagcagcctggaagatcccagcaccgactacta
ccaggaaactgcagcgggatcagcgagatgttctgcaaactacaagcagggcggcttctgggctgagcaacatc
aagttcagacccggcagcgtggtggtgcagctgacctggcttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaa
accagttcaaccagtacaagaccgagggccgagccgggtacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgc
cctcccattctctgcccagctctggcgagggcgtgccaggatggggaattgctctgctggtgctcgtgtgcgtgtggtggcc
ctggccatcgtgtatctgattgccctggccgtgtgccagtgccggcggaagaattacggccagctggacatcttccccgcc
agagacacctaaccacccatgagcagtagtccccacataccacacccacggcagatacgtgccacccagctccaccg
acagatccccctacgagaaagtgtctgccggcaacggcgagctccctgagctacacaaatcctgccgtggccgtg
cctccgcaacctg

SEQ ID NÚM.: 50 Plásmido 1320 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLNPPNISSLSRQLLGFPCAIEVSGLSTERVRELAVALAQ
KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
LLPRGAPERQRLPAALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAIEVLLPRL
VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIRSIPQ
GIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPE
DIRKWNVTSLKALLEVNGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYL
CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
RPVRDWILRQRQDDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALGSGEGRGSLTCDGVE
ENPGPGAPEPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSG
TRHSHPSVGRQHHAGPPSTSRRPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLS
SLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPY
GVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTPRRLVQLLRQHSSPWQVY
GFVRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAW
LRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYR
KSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNM
DYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSLVNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRARWTFV
LRVRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGH
VRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRF
MCHHAVRIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLRVDDFL
LVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLRTVVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFL
DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
KAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTLQS
RKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILDGSGTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGPTPGT
QSPFFLLLLLTVLTVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMSTSSVLSS
HSPGSGSSTTQGDVTLAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTPPAHDVTS
APDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAH
VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPALGSTAPP
VHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTTASKSTPFSIPSHHSPTPTTLASHSTKT
DASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSSFFLSFHISNLQFNSSLEDPTDYYQELQ
RDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAA
SRYNLTISDVSVDVPPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCRRK
NYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSDRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNP
AVAAASANL

SEQ ID NÚM.: 51 Plásmido 1321 ORF

atggctagcggagctgccccggagccggagaggacccccgttggccagggatcgtgggcccacccgggacgcacca
 ggggaccatccgacaggggattctgtgtgtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcgagggagc
 gttgtctggaaccagacattcccacccgctgggtgggcccgcagcaccacgcgggaccacccgtccacttccagaccgcc
 acggccatgggacaccccttgccccgctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacag
 ctccggccgtccttctctgtctgtcgtcagaccgagcctgaccggagcacgcagattggtggaaactatcttcttgggtc
 acgtccgtggatgccaggtacccacggcgctcccgcgctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttgg
 aattgctgggaaaccacgtcagtgcccgtagcgagtcctgtcgaagactcactgcccttgagggcggcgggtcactccg
 gcggccggagtggtgcgcacgggagagcccccagggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcg
 ccgcctcgtgcaacttctgcgcacgactcctcgccctggcaagtctacgggttcgtccgcgctcctgcgcgctgggt
 gccgcctgggctctggggttccggcataacgagcgccgcttctgagaaactaagaagttatctcacttggaaaaca
 tgccaagttgtcgtgcaagaactcagtggaagatgtcagtcgcgattgcgcctggctgcgcgctcgcggggcgctg
 ggtgtgtccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttctgattggctgatgtcagtgtagtgg
 cgagctgctgcgctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgcctgttcttctaccgcaaactctgtgtggagc
 aagctgcagtcattcgccagcatctgaagaggggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtcgcgacag
 caccgggaggccggcgccgcttctcagctgcgctgagattcatccaaagcccgacgggctgaggcctatctgca
 acatggattacgtcgtggcgctgcaccttccgctgaaaagcggggccgaacgcttgacctcacgggtgaaggccct
 ctctcgtgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcggtgctgggactggacgataccacc
 gggcttggcggaccttcttccgggtgagagcccaagaccctccgcccgaactgtactcgtgaaggtggcgatcacc
 ggagcctatgatactattccgcaagatcgactcaccgaagtcacgcctcgatcatcaaacccgagaacacttactgctc
 aggcgttacgccgtggtccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccactctcacc
 gacctccagccttacatgaggcaattcgttgcgcatttgcaagagacttcgcccctgagagatgcgggtgcatcgagcag
 agctccagcctgaacgaagcgagcagcggctctgttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgcgggtgcaatcagg
 ggaaaatcatacgtgcagtgccagggaatccacaaggcagcattctgtcagctcttctgttcccttctgtagcgcatat
 ggaaaacaagctgttgcgtggatcagacgggacgggtgtgctcagactgggtgacgacttctgctgtgtgactccgc
 acctcactcacgcaaaaccttctcgcactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgtgtaatctccggaaa
 actgtgtgaatttccctgtcgaggatgaggcactcggaggaaaccgcatttgtccaaatgccagcacatggcctgttccat
 ggtgcggtctgctgtgacacccgaactctgaagtgcagtcgactactccagctatgcccggacgagcatccgcgcc
 agcctcacttcaatcgcggtttaaaggccggacgaacatgcgcagaaagcttctcgagtcctccggcttaaatgccatt
 cgctcttctcgtatccaagtcaattcgtgcagaccgtgtgcagcaacatctacaagatcctgctgtccaagcctaccg
 gttccacgcttgctgtctcagctgcggttccaccaacagggtgtggaagaacccgaccttcttctgcgggtcattagcgata
 ctgcctccctgtgttactcaatcctcaaggcaaaagacgcgggaatgtcgtgggtgcgaaaggagccgcccggacctctt
 cctagcgaagcgggtgcagtggtctgtccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgcctacgtccgct
 gctgggctcgtgcgactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccaccctgaccgctctggaagccgc
 cgccaaccagcattgccgtcagatttcaagaccatcttgacggatccggcgagggcagaggcagcctgctgacatgt
 ggcgacgtggaagagaaccctggccccctggctggcgagacaggaagccgctcctctggacggcgctgtggtg
 ccaaccctcccaatatcagcagcctgagccccagacagctgtggtgattccctgtgcccagggtgtccggcctgagcac
 agagagagtgcggaactggctgtggccctggccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcgggtgctg
 gccacagactgtctgagcctcccgaggatctggacgcccctgctgtgctgtgttctgaaccccgacgccttca
 gcggacctcaggcctgcacccggttctcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgtgcccagaggcgcccctg
 agagacagagactgtcctgtctgtctgtggtgtgggagtgcggggtctctgtgtctgaagctgatgtgcccgtt
 gggaggcctggctgtgatctgctggaagattcgtggcgagagcgccgaagtgctgtgctgctgtagctgtgtctgtcc
 cgccctctggaccaggatcagcaggaagctgcccagagctgctgtcagggcgaggccctcttatggacctctagc
 acttgagcgtgtccaccatggatgccctgaggggctgctgcccagctgtgggcccagcctatcatcagatccatccaca
 gggcatcgtggccgctggcgccagagaagctctagagatcccttggcgccagcccagcggacaatcctgcggcc
 cagggttccgagagaggtggaaaagaccgctgccccctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatct
 tctacaagaagtgggagctggaagcctgctggacgccgctctgctggccaccagatggacagagtgaacgccatcc
 ccttcacctatgagcagctggacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggttaccgccgagagcgtgat

ccagcacctgggctacctgtttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtgaacgtgaccagcctggaaacct
gaaggccctgctggaagtgaacaagggccacgagatgtccccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaagg
gcagagggcagctggacaaggacacctggatacactgaccgccttctaccccggtatctgtgcagcctgtccccga
ggaactgagcagcgtgccacctagctctatctgggctgtgcggccccaggacctggatacctgcgatcctagacagctg
gatgtgctgtatccaagggccggtggccttccagaacatgaacggcagcagtagtacttctgaagatccagtccttctg
ggcggagcccctaccgaggacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccacctttatgaagctgc
ggaccgacgcccgtgctgctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggccccatgtggaagggtgaaggccg
aagaacggcacagaccgctgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactggcctgggact
gcaggggggcatccctaattggtacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcagaatcttcaac
gccactacgcccgtacttgcgcgacctgctgatccacgacatcgagacaaaacctggccccacccctggaacctag
agcccccttctctctgctgctgctgacctgctgactgtcgtgacaggctctggccacgcccagctctacacctggcggcga
gaaagagacaagcgccacccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgcccgtgtcatgaccagct
ccgtgctgagcagccactctctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccccctgcaca
gaacctgcctctggatctgccgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgcccagtgaccagacctgcctgggctcta
caacacccccctgccacgatgtgaccagcgccccctgataacaagcctgccccctggaagcacagccccctccagctcatg
gcgtgacctctgcccagataccagaccagccccaggatctacagccccacccgcacacggcgtgacaagtgcacct
gacacaagacccgctccaggctctactgctcctctgccatggcgtgacaagcgtcccgatacaaggccagctcctg
gctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgcactagacctgctcccgatcaaccgctccaccag
ctcagggcgtgaccagcgacacctgataccagacctgctctgggaagcaccgccccctcccgatgcacaatgtgacatctgct
tccggcagcggcagcggctctgctctacactggtgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaaccccagcca
gcaagagcacccccctcagcatccctagccaccacagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagacc
gatgcctctagcaccaccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctacc
ggcgtctcattcttcttctgctcctccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactacta
ccaggaactgcagcgggatatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcagggcggttctctgggctgagcaacatc
aagttcagacccggcagcgtggtggtgcagctgacctggttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaa
acccagttcaaccagtacaagaccgaggccgagccggtacaacctgaccttccgatgtgtccgtgtccgacgtgc
ccttccattctctgcccagctgtggcgaggcgtgccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgctggtggcc
ctggccatcgtgtatctgattgccctggcgtgtgccagtgccggcggaagaattacggccagctggacatcttcccggc
agagacacctaccaccccatgagcgagtacccacataccacacccacggcagatacgtgccacccagctccaccg
acagatccccctacgagaaagtgtctgcgggaacggcggcagctccctgagctacacaaatcctgccgtggccgctg
cctccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 52 Plásmido 1321 Polipéptido

MASGAAPERTPTVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSGTR
HSHPSVGRQHHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSL
RPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGV
LLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGF
VRACLRRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLR
RSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSEFFYVTETTFQKNRLFFYRKS
VWSKLQSIGIRQLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPVNM DY
VVGARTFRREKRAERLTSRVKALFVLN YERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLR
VRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHV
RKAFKSHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFM
CHHAVRIRGKSYVQCQIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLL
VTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGC VVNLRKTVVNFVVEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFL
DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
KAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTQLS

RKLPGTTTLTALEAAANPALPSDFKLTILDGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPLAGETGQEA
APLDGVLANPPNISSLSPRQLLGFPACAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQRLCL
AHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRL
PAALACWGVGRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESADEVLLPRLVSCPGPLDQDQO
EAARAALQGGGPPYPGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAARQRSSRD
PSWRQPERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQM
DRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETL
KALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYLCSLSPEELSSVP
PSSIWAVRPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKAL
SQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQ
DDLDTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALGSGRIFNAHYAGYFADLLIHDIENTPGPTP
GTQSPFFLLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMTSSVL
SSHSPGSGSSTTQGQDVTLPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTPPAHD
VTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP
AHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPALGST
APPVHNVTSASGSASGSASTLVHNGTSARATTTASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHS
TKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDYYQE
LQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTE
AASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCR
RKNYQQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSSTRSPYEKVSAGNGGSSLSYT
NPAAAAASANL

SEQ ID NÚM.: 53 Plásmido 1322 ORF

atggctagcggagctgccccggagcggagaggacccccgttgccagggatcgtgggcccacccgggacgcacca
ggggaccatccgacaggggattctgtgtgtgtcaccggccaggccagcagaagaggcaaccagcctcgagggagc
gttgtctggaaccagacattcccacccgtcgtgggcccgcagcaccacgcgggaccaccgtccacttccagaccgcc
acggccatgggacaccccttgcggcctgtgtatgccgagactaaacacttctgtactcatccggagacaaggaacag
cttcggccgtccttctctgtcgtcgtcagaccgagcctgaccggagcagcagattggtgaaactatcttcttgggtc
acgtccgtggatgccaggtaccccacggcgctcccgcgctcccaagagatactggcagatgcggcctctgttctgg
aattgctgggaaaccacgctcagtgcccgtaaggagtcctgtcaagactcactgccctctgagggcggcggtcactccg
gcggccggagtgctgcacgggagaagccccagggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcg
ccgctcgtgcaacttctgcgccagcactcctgccttggcaagtctacgggttcgctccgcgctgctgcggcctggt
gccgctgggctctggttcccggcataacgagcgcgcttctgagaaataactaagaagttatctcacttgaaaaca
tgccaagtgctgctgcaagaactcacgtggaagatgtcagtcgcgattgcgcttggctgcgcgctgcgcgggctgcg
ggtgtgtccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttctgattggctgatgtcagtgtaactggt
cgagctgtcgcgtccttttctacgtcactgagactacctttcaaaagaaccgcctgttcttaccgcaaatctgtgtggagc
aagctgcagtcaatcggcattcgcagcatctgaagagggtgcagctgcgggaactttccgaggcagaagtcgccag
caccgggaggcccgccggcgcttctcacgtcgcgtctgagattcatccaaagcccgcaggggtgaggcctatcgtca
acatggattacgtcgtgggcgtcgcaccttgcgctgaaaagcgggcccgaacgcttgacctcacgggtgaaggccct
cttctccgtgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcggtgctgggactggacgatccacc
gggcttggcggaccttgttctccgggtgagagcccaagaccctccgcggaaactgtacttctgaaggtggcgatcacc
ggagcctatgatactattccgcaagatcgactcaccgaagtcacgcctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtc
aggcggtagccgctggtccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtgcacgtgtccactctcacc
gacctccagccttacatgaggcaattcgttgcgcatttgcaagagacttcgcccctgagagatgcggtggtcatcgagcag
agctccagcctgaacgaagcgagcagcgggtctgttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgcggtgcgaatcagg
ggaaaatcatacgtgcagtgccagggaatcccacaaggcagcatttctgcgactctctgtgttcccttgcctacggcgatat
ggaaaacaagctgttcgctgggatcagacgggacgggttgcgtcctcagactggtggacgacttctgctggtgactccgc
acctcactcacgcaaaaccttctccgcactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtggtcaatctccggaaa

actgtggtgaatttccctgtcgaggatgaggcactcggaggaaccgcatttgcctaatgccagcacatggcctgttccat
 ggtgcggtctgtctgtgacacccgaactctgaagtgcagtcgactactccagctatgcccggacgagcatccgcgcc
 agcctcactttcaatcgcggtttaaggccggacgaaacatgcgcagaaagctttcggagtcctccggcttaaatgccatt
 cgctctttctcgatctccaagtcaattcgctgcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctgctgtccaagcctaccg
 gttccacgcttgctgtctcagctgccgtttcaccaacaggtgtggaagaacccgaccttcttctgcgggtcattagcgata
 ctgcctccctgtgttactcaatcctcaaggcaagaacgcgggaatgtcgtggtgcgaaaggagccgcgggacctctt
 cctagcgaagcgggtgcagtggtctgtccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgt
 gctgggtcgtgcgcactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccaccctgaccgctctggaagccgc
 cgccaacccagcattgccgtcagattcaagaccatcttgagcgatccggcacaatcctgtctgagggcgccaccaact
 tcagcctgctgaaactggccggcgacgtggaactgaacctggccctaccctggaacccagagcccccttctccttctgc
 tgcctgacccgtgtgactgtgtgacaggctctggccacgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcg
 ccaccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgcggtgtccatgaccagctccgtgctgagcagcca
 ctctcctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggcccctgccacagaacctgcctctggatc
 tgcggccacctggggacaggacgtgacaagcgtgccagtgaccagacctgcctgggtctacaacacccccctgcca
 cgatgtgaccagcgccccctgataacaagcctgccccctggaagcacagccccctccagctcatggcgtgacctctgcccc
 gataccagaccagccccaggatctacagccccacccgcacacggcgtgacaagtggccctgacacaagacccgctc
 caggctctactgtctcctctgcccattggcgtgacaagcgtccccgatacaaggccagctcctgggtccacagcaccacc
 agcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacctgtcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccag
 cgcacctgataccagacctgtctgggaagcaccgccccctccgtgcacaatgtgacatctgtctccggcagcgccagc
 ggctctgcctctacactggtgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaacccagccagcaagagcaccacctt
 cagcatccctagccaccacagcgacacccccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcacc
 accactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctcattcttcttct
 gtcttccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcg
 ggatatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcagggcggttctctgggctgagcaacatcaagttcagacccggc
 agcgtggtggtgcagctgacctggcttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagt
 acaagaccgaggccgacggcgggtacaacctgacctctccgatgtgctcgtgctcgacgtgcccttccattctctgccc
 agtctggcgaggcgtgacggatggggaattgtctgtggtgctgtgctgctggtggccctggccatcgtgtatct
 gattgccccggcgtgtgacagtgccggcggaagaattacggccagctggacatcttccccgacagagacacctaccac
 ccatgagcagtagccccacataccacacccacggcagatacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacga
 gaaagtgtctgcccgaacggcggcagctcctgagctacacaaatcctgccgtggcgctgcctccgcaacctggg
 atccggcagaatcttaacgcccactacgcccgtacttgcggacctgtgatccacgacatcgagacaaacctggc
 cccctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgtgtggtgccaacctcccaatatcagcagcctg
 agccccagacagctgtggtgattccctgtgcccaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcggaactggctgtgg
 cctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgctggcccacagactgtctgagcctcccgag
 gatctggacgccctgcctctggtctgtgtgttctgaacccccgacgccttcagcggacctcaggcctgcacccggttct
 cagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgtgtcccagaggcgccccctgagagacagagactgtgctcgtgtctct
 ggctgttggggagtgcggggtctctgtgtctgaagctgatgtgcgggccccctggaggcctggctgtgatctgcctgga
 agattcgtggcgagagcgccgaagtgtgtgctgactggtgtcctgtcccgccccctgtgaccaggatcagcagg
 aagctgccagagctgtctgcagggcgaggccccctctatggacctcctagcacttgagcgtgtccaccatggatgcc
 ctgaggggctgtgtccagtgtgtggccagcctatcatcagatccatccacagggcatctggccgctgtggcggcaga
 gaagctctagagatccctcttggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtggaagag
 accgctgcccccttggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttctacaagaagtgggagctggaagc
 ctgctggacggcgtctgtgtggccaccagatggacagagtgaaacgccatccccctacacctatgagcagctggacgtg
 ctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacccccgagagcgtgatccagcacctgggctacctgttctga
 agatgagccccgaggacatccggaagtgaacgtgaccagcctggaacccctgaaggccctgtggaagtgaacaa
 gggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacagattcgtgaaggcgagaggccagctggacaaggac
 accctggatacactgaccgcttctacccccggtatctgtgcagcctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgccacctag
 ctctatctgggctgtgctggccccaggacctggatacctgcgatcctagacagctggatgtgtgtatcccaaggccccgct
 ggccctccagaacatgaacggcagcgagtagtctcgtgaagatccagctccttctggcgaggccccctaccaggacctg

aaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccacctttatgaagctgcgaccgacgcccgtgctgcctctgac
 agtggctgaggtgcagaaactgctgggccccatgtggaagggctgaaggccgaagaacggcacagaccgctgcgc
 gactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaattggcta
 cctgggtgctggacctgagcatgcaggaagccctg

SEQ ID NÚM.: 54 Plásmido 1322 Polipéptido

MASGAAPERTPVGQGSWAHPGRTRGPSDRGFCVVSPARPAEEATSLEGALSGTR
 HSHPSVGRQHAGPPSTSRPPRPWDTPCPPVYAETKHFLYSSGDKEQLRPSFLLSSL
 RPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGV
 LLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTDPRRLVQLLRQHSSPWQVYGF
 VRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLR
 RSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKS
 VWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNDY
 VVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLR
 VRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAHGHV
 RKAFKSHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFM
 CHHAVRIRGKSYVQCQIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLL
 VTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLRKTVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
 WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFL
 DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
 KAKNAGMSLGAAGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGSRLTAQTQLS
 RKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILDGSGTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGPTPGT
 QSPFFLLLLTVLTVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSMSSVLSS
 HSPGSGSSTTQGQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPALGSTTPPAHDVTS
 APDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHG
 VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPALGSTAPP
 VHNVTSASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKT
 DASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPTDYYQELQ
 RDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTAFREGTINVHDTVETQFNQYKTEAA
 SRYNLTISDVSVDVPPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVCQCRRK
 NYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSSTRSPYEKVSAGNGGSSLSYTNP
 AVAAASANLGSGRIFNAHYAGYFADLLIHDITNPGPLAGETGQEAAPLDGVLANPPNI
 SSLSPRQLLGFPACAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLD
 ALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLPAALACWGVRG
 SLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESA EVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAALQGGG
 PPYGPPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIRSIPQGIVA AWRQRSSRDPSWRQPETIL
 RPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQ
 LDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLKALLEV NKGHEM
 SPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYLC SLSPHEELSSVPPSSIWAVRPQDL
 TCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTE DLKALSQQNVSM DLATF
 MKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDLGLGLQG
 GIPNGYLVLDLSMQEAL

SEQ ID NÚM.: 55 Plásmido 1351 ORF

atggctagcacccttgaacccagagccccttctctctgctgctgctgacctgctgactgtcgtgacaggctctggcc
 acgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccaccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgag
 aagaacgcccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctctctggcagcggcagcagcacaacacagggcca

ggatgtgacactggccctgccacagaacctgcctctggatctgccgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgcc
 agtgaccagacctgccctgggctctacaacacccccctgccacgatgtgaccagcgccctgataacaagcctgccct
 ggaagcacagccccctccagctcatggcgtgacctctgcccagataccagaccagccccaggatctacagccccacc
 cgcacacggcgtgacaagtgccctgacacaagacccgctccaggctctactgctcctctgccatggcgtgacaagc
 gctcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacct
 gctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctgggaagcaccgcc
 cctcccgatgacaaatgtgacatctgctccggcagcgcagcggctctgctctacactggtgcacaacggcaccagcgc
 cagagccacaacaacccagccagcaagagcacccttcagcatccctagccaccacagcgacacccctaccaca
 ctggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccac
 agcacaagccccagctgtctaccggcgtctcattcttcttctgtcctccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcct
 ggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatacagcgagatgttctgcaaatctacaagcaggg
 cggcttctggcctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtggtggtgacgtgacctggcttccgggaaggc
 accatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtacaagaccgaggccgagccggtacaacctgacct
 ctccgatgtgctcgtgctcagcgtgccccctccattctctgcccagctggtgcgagcgtgcccaggtggggaattgctctgc
 tgggtgctcgtgctgctggtggccccctggccatcgtgtatctgattgccccctggtgctgcccagtgccggcggaagaattac
 ggccagctggacatcttccccgccagagacacctaccaccccatgagcagatccccacataccacacccacggcag
 atacgtgccacccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgcccggcaacggcggcagctccctgagcta
 caaaaatcctgcccgtggcgtgctccgccaacctgggatccggcagaatctcaacgcccactacgcccgtacttgc
 ccgacctgctgatccacgacatcgagacaaacctggccccctggtggcgagacaggacaggaagccgctcctctg
 gacggcgtgctgccaacctcccaatatcagcagcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgcccagggtgtc
 cggcctgagcacagagagagtgccggaactggctgtggccccggcagaaaaacgtgaagctgagcaccgagca
 gctgcggtgctggccacagactgtctgagcctcccaggatctggacgccccctgctctggatctgctgctgttctgaac
 cccgacgccccctcagcggacctcaggcctgcacccggttctcagcagaatccaaggccaacgtggacctgctgccc
 gaggcgccccctgagagacagagactgctgctgctgctgccccgttggggagtgccgggctctctgctgtctgaagctg
 atgtgccccctgggaggcctggctgtgatctgctggaagattcgtggccgagagcgcggaagtgtgctgctgctaga
 ctggtgtctgtccccggccccctgaccaggtacgaggaagctgcccagagctgctctgagggcgaggccccctcta
 tggacctctagcacttgagcgtgtccaccatggatgccccctgagggcctgctgcccagtgctggccagcctatcatcag
 atccatcccacagggcatcgtggccgctggcggcagagaagctctagagatcccccttggcggcagccccagcggac
 aatcctgcccggccagggttccggagagaggtggaagaccgctgcccccttggcaagaaggccagagagatcgacg
 agagcctgatcttctacaagaagtgggagctggaagcctgctggtgacgcccgtctgctggccaccagatggacagagt
 gaacgccatcccccttcacctatgagcagctggacgtgtgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtacctcc
 gagagcgtgatccagcactgggtacctgttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtgaacgtgaccagc
 ctggaaacctgaaggccctgctggaagtgaacaaggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacag
 attcgtgaaggccagagggcagctggacaaggacaccctggatacactgaccgcttctacccccggctatctgtgcagc
 ctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgccacctagctctatctgggctgtgcccggccccaggacctggatacctgcgatcc
 tagacagctggatgtgctgatcccaaggccccggtggccttcagaacatgaacggcagcagtaactctgtaagatcc
 agtccctcctggcgaggccccctaccgaggacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttt
 atgaagctgcccggaccgacgcccgtgctgcctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggcccccatgtggaagg
 ctgaaggccgaagaacggcacagacccgtgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgg
 gctgggactgcaggggggcatccctaattggctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcg
 agggcagaggcagcctgctgacatgtggcgacgtggaagagaacctggccccgccaaatttctgattggtgatgtc
 agtgcagtggtcgagctgctgctgctcttcttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttaccgcaa
 atctgtgtggagcaagctgcagtcacatcgccatctgagaggggtgcagctgcccgaacttccgaggca
 gaagtccgccagcaccgggaggccccggcggttctcagctgcgctgtgagattcatccaaagccccgacgggctg
 aggcctatcgtcaacatggattacgtgctggcgctgcacaccttgcgctgaaaagcggggccgaacgcttgacctcacg
 ggtgaaggccctcttctccgtgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttgggtgctgggactgg
 acgatatccaccgggcttggcgaccttcttctccgggtgagagcccaagaccctccgcccgaactgtacttctgtaag
 gtggcgatccaccggagcctatgatactattccgcaagatcgactaccggaagtcatcgctcgatcatcaaacgcgaga
 acacttactgcgtcaggcggtacccgtggctccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgacg

tgtccactctcaccgacctccagccttacatgaggcaattcgttgcgacattgcaagagacttcgcccctgagagatgcggg
 ggtcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcggtctgttgacgtgttccctccgctcatgtgtcatcacgc
 ggtgcgaatcaggggaaaatcatcagtcagtgccagggaatcccacaaggcagcattctgtcgactctctgtgttcctt
 tgctacggcgatatggaaaacaagctgttcgctgggacagacggggacgggttctgctcagactggtggacgacttct
 gctggtgactccgcacctcactcacgcaaaaaccttctccgactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgt
 caatctccggaaaactgtggtgaatttccctgtcgaggatgaggcactcggagggaaccgcatttgcctcaaatgccagcac
 atggcctgttcccatggtgcggtctgctgctggacacccgaactctgaagtgcagtcgactactccagctatgccgggac
 gagcatccgcgcagcctcacttcaatcgcggttaaggccggacgaaacatgcgcagaaagctttcggagtcctcc
 ggcttaaatgccattcgtcttctcgtatccaagtcaattcgtgcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctgctgc
 tccaagcctaccggtccacgcttgcgtgctcagctgcggttccaccaacaggtgtggaagaacccgaccttcttctgcg
 gtcattagcgatactgcctccctgtgttactcaatcctcaaggcaagaacgccggaatgtcgtggtgcaaaaggagc
 cgcgggacctcttctagcgaagcggtgcagtggtctgccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtga
 cctacgtcccgctgctgggctcgtgcgactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccaccctgaccgc
 tctggaagccgcccgaaccagcattgccgtcagattcaagaccatcttgac

SEQ ID NÚM.: 56 Plásmido 1351 Polipéptido

MASTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
 TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTP
 PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
 TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
 LGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLA
 SHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDY
 YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQY
 KTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVC
 QCRKKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSL
 SYTNPAVAAASANLGSGRIFNAHYAGYFADLLIHDITNPGPLAGETGQEAAPLDGVL
 NPPNISSLSRQLLGFPCAIEVSGSLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPP
 EDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLPAALACW
 GVRGSLLEADVRALGGLACDLPGRFVAESAIEVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAAL
 QGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIRSIPQGIVAARQRSSRDPSPWRQP
 ERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIP
 FTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPEVSIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLKALLEVN
 KGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAV
 RPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVS
 MDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDDLTL
 GLGLQGGIPNGYLVLDSLMEALGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPAKFLHWLMSVYV
 ELLRSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREA
 RPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFVNLNERAR
 RPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLVRQAQDPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIA
 SIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRD
 AVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYG
 DMENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKRTVVN
 FPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGF
 KAGRNMRRLFGVLRKCHSLFDLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQ
 QVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLK
 LTRHRVTYVPLLGSRLTAQTQLSRKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 57 Plásmido 1352 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgctgctggccaacccctccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattcccttgctgcccagggtgctggcctgagcacagagagagtgcggaactg
 gctgtggccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgctggcccacagactgtctgagcct
 cccgaggatctggacgcccctgctctggatctgctgctgttctgaaccccgacgccttcagcggacctcaggcctgcacc
 cggttctcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgcccagaggcgcccctgagagacagagactgtgcct
 gctgctctggcctgttggggagtgcggggctctgctgtctgaagctgatgtgcgggcccctgggaggcctggctgtgatct
 gctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgctgctgactggtgtcctgtcccggccccttgaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctgacgggaggaggccctcctatggacctcctagcacttgagcgtgtccacat
 ggatgccctgaggggctgctgcccagtgctgggcccagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagcttagagatccctctggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttctacaagaagtgggagct
 ggaagcctgctggacgcccgtctgctggccacccagatggacagagtgaacgccatccccctcacctatgacgagctg
 gacgtgtgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggtaccccagagcgtgatccagcacctgggtacctg
 ttctgaagatgagccccaggacatccggaagtgaacgtgaccagcctgaaacccctgaaggcctgtggaagtg
 aacaagggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacagattcgtgaagggcagaggccagctggaca
 aggacacccctggatactgaccgccttctaccccggctatctgtgcagcctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgcggccccaggacctggatacctgcatcctagacagctggatgtgtgtatccaaggc
 ccggctggccttcagaacatgaacggcagcgagctactcgtgaagatccagtccttctggcgagcccctaccgag
 gacctgaaagcttgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttctgaagctgaggaccgacgcccgtgtgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggcccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagacc
 gtgcgagactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctggtgtgacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcagaatctcaacgcccactacgcccgtact
 tcgccgacctgctgatccacgacatcgagacaaacccctggccccacccttgaacccagagccccttctccttctgctgc
 tctgacctgtgctgactgtgctgacaggctctggccacgccagctctacacctggcgggagaaaagagacaagcgcca
 ccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactct
 cctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggcccctgccacagaacctgctctggatctgc
 cgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgccagtaccagacctgcccctgggctctacaacccccctgccacg
 atgtgaccagcgcccctgataacaagcctgcccctggaagcacagcccctccagctcatggcgtgacctctgcccaga
 taccagaccagccccaggatctacagccccaccgcacacggcgtgacaagtgtcccctgacacaagaccgctcca
 ggctctactgctcctctgcccattggcgtgacaagcgtcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccag
 cacatggcgtgacatcagctcccgacactagacctgtcccggatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcg
 cacctgataccagacctgctctgggaagcaccgcccctcccgtgcacaatgtgacatctgctccggcagcgccagcgg
 ctctgctctacactggtgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaaccccagccagcaagagacccccctca
 gcatccctagccaccacagcgacaccccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgctctagcaccac
 cactccagcgtgcccccttgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctattcttcttctgt
 cctccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcggg
 atatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcagggcggtcctctggcctgagcaacatcaagttcagacccggcag
 cgtggtggtgcagctgacctggcttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtac
 aagaccgaggccgagccgggtacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccctccattctctgccag
 tctggcgaggcgtgcccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgctgctggtggtggccctggccatcgtgtatctgat
 tggcctggcgtgtgcccagtgccggcggaagaattacggccagctggacatcttcccggcagagacacctaccacccc
 atgagcgagtacccacataccacaccacggcagatacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacgagaa
 agtgtctgcccgaacggcgccagctccctgagctacacaaatcctgcccgtggcgtgctccgccaacctgggatcc
 ggcaaatcctgtctgagggcgccaccaacttcagcctgtgaaactggccggcgacgtggaactgaacctggccctg
 ccaaatttctgattggtgatgtcagtgacgtggtcagctgctgctgctccttttctacgtcactgagactaccttcaaaag
 aaccgctgttcttctaccgcaaatctgtgtggagcaagctgcagtcaatcggcattcggcagcatctgaagaggggtgag
 ctgcggaacttccgaggcagaagtccggcagcaccgggaggcccgccggcgttctcacgtcgcgtctgagattca

tcccaaagcccgacgggctgagggcctatcgtaacatggattacgtcgtggcgctcgacaccttcgccgtgaaaagcg
ggccgaacgcttgacctacgggtgaagggcctcttccgtgctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctg
ggagcttcgggtgctgggactggacgatatccaccgggcttgccggaccttctccgggtgagagcccaagacctcc
gccggaactgtacttcgtgaaggtggcgatcacccggagcctatgatactattccgcaagatcgactcaccgaagtcatcg
cctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtcaggcggtagccggtgtccagaaggccgcgcagtgccacgtga
gaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccactctcaccgacctccagccttacatgaggcaattcgttgcgcatttgaagaga
cttcgccccctgagagatgcgggtggtcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcgggtctgtttgacgtgtt
ctccgctcatgtgtcatcacgcgggtgcgaatcaggggaaaatcatacgtgcagtgccagggaatcccacaaggcagca
ttctgtcgtactctctgtgttcccttctacggcgatatggaaaacaagctgttgcgtgggatcagacgggacgggtgtcgc
tcagactggtggacgacttctgtggtgactccgcacctcactcacgcaaaaccttctccgactctggtgaggggagt
gccagaatacggctgtgtgtgaatctccggaaaactgtgtgaatttccctgtcgaggatgaggcactcggaggaaccg
catttgcctaaatgccagcacatggcctgttccatgggtgcgggtctgtcgtggacacccgaactctgaagtgcagtccga
ctactccagctatgccgggacgagcatccgcgccagcctcacttcaatcgcggttaaggccggacgaaacatgcgc
agaaagcttctcgagtcctccggctaaatgccattcgctcttctcgatctcaagtcaattcgtcgcagaccgtgtgcacg
aacatctacaagatcctgtcgtccaagcctaccggttccacgcttgcgtgcttcagctgccgtttcaccaacagggtgtgga
agaacccgaccttcttctcggggtcattagcgatactgcctcctgtgttactcaatcctcaaggcaagaacgccggaat
gtcgtggtgtgcgaaggagccgcgggaccttctctagcgaagcgggtgcagtggctctgccaccaggcttctctctga
agctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgctgctgggctcgtcgcactgcacagaccagctgtctagaaaact
ccccggcaccacctgaccgctctggaagccgcgcccaaccagcattgccgtcagatttcaagaccatcttggac

SEQ ID NÚM.: 58 Plásmido 1352 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLSPRQLLGFPCEVSGLSTERVRELAVALAQ
KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
LLPRGAPERQRLPAALACWGVRSLLSEADVRALGGLACDLPGRFVAESAELVLLPRL
VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIRSIPQ
GIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTLPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPE
DIRKWNVTSLTLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDLDLTAFYPGYL
CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
RPVRDWILRQRQDDLDLGLGLQGGINGYLVLDLSMQEALGSGRIFNAHYAGYFADL
LIHDIETNPPTPGTQSPFFLLLLLTVLTVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSST
EKNAVSMSTSSVLSSHSPSGSGSSTTQGQDVTLPATEPASGSAATWGQDVTSPVTR
PALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP
DTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP
SAPDTRPALGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSH
HSDTPPTLASHSTKTDASSTHHSSVPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNS
SLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVLTLAFREGTINVH
DVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVAL
AIVYLIALAVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDSPYK
VSAGNGGSSLSYTNPAVAAAANLGSGLTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGPAKFLHW
LMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEV
RQHREARPAALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNMDYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFVSL
NYERARRPGLLGASVLGLDDIHRAWRTFVLVRVRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQD
RLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQ
ETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQGPQGSILSTL
LCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVN
LRKTVVNFPEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRAS

LTFNRGFKAGRNMRRLFGVLRLLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACV
 LQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLC
 HQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTQLSRKLPGTTLTAEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 59 Plásmido 1353 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgctgctggccaaccctcccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgcccaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcgggaactg
 gctgtggccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcgggtgctggcccacagactgtctgagcct
 cccgaggatctggacgcccgtgctctggatctgctgttctgaaccccgacgcttcagcggacctcaggcctgcacc
 cggttcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccagaggcgcccctgagagacagagactgtgctcct
 gctgctctggcctgttggggagtgcggggctctctgctgtctgaagctgatgtgcgggcccctgggaggcctggtgtgatct
 gcctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgctgctgactggtgtcctgtcccggccctctggaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgcttgcagggcgaggccctcctatggacctcctagcacttgagcgtgtccaccat
 ggatgcccctgaggggctgctgccagtgtggtggccagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagctctagagatccctctggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagagggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttacaagaagtgggagct
 ggaagcctgctggacgcccgtctgctggccacccagatggacagagtgaacgcatcccttcacctatgagcagctg
 gacgtgctgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggctacccccgagagcgtgatccagcacctgggtacctg
 ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtggaaacgtgaccagcctggaaaccctgaaggccctgctggaagt
 aacaagggccacgagatgtccccccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaagggcagaggccagctggaca
 aggacaccctggatacactgaccgcttctacccccggctatctgtgcagcctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggtgtgcccggccaggacctggatacctgcgatcctagacagctggatgtgctgtatcccaaggc
 ccggtggtccctccagaacatgaacggcagcgagcttctgtgaagatccagtccttctggcgaggccctaccgag
 gacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccacctttatgaagctgcggaccgacgcccgtgctgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgctgggcccccatgtggaagggctgaaggccgaagaacggcacagaccc
 gtgctgagctggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcgagggcagaggcagcctgctgacatgtgg
 cgacgtggaagagaaccctggccccgcaaatttctgcatggctgatgtcagtgatcgtggtcagctgctgctgctccttt
 tctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttaccgcaaactctgtgtggagcaagctgcagtaacgg
 cattcgccagcatctgaagaggggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtccgccagcaccgggaggccggc
 cggcgcttctcacgtcgctctgagattcatccaaagcccgacgggtgaggcctatcgtcaacatggattacgtcgtgg
 gcgctcgacaccttccgctgaaaagcgggcccgaacgctgacctcacgggtgaaggcccttctccgtgctgaactac
 gagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcggtgctgggactggacgatatccaccgggcttggcggaccttg
 ttctccgggtgagagcccaagacctccgcccgaactgtacttcgtgaaggtggcgatcaccggagcctatgatactattc
 cgcaagatcgactaccgaagtcacgctcgatcatcaaacgcagaacacttactgcgtcaggcgggtacgcccgtggt
 ccagaaggccgcatggccacgtgagaaaggcgttaagtcgcacgtgtccactctaccgacctccagccttacatg
 aggcaattcgttgcgcatgtgcaagagacttcgcccctgagagatgcgggtgcatcgagcagagctccagcctgaacga
 agcagcagcgggtctgtttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgcgggtgcgaatcaggggaaaatcatacgtgca
 gtgccagggaatcccaaacgagcattctgtcactcttctgttcccttctgacggcgatatgaaaacaagctgttgc
 ctgggatcagacgggacgggtgtgctcagactggtggacgactcctgctggtgactccgcacctcactcacgcaaaa
 accttctccgactctggtgaggggagtgcagaatacggctgtgtggtcaatctccggaaaactgtggtgaatttccctgt
 cgaggatgaggcactcggaggaaccgcatgttccaaatgccagcacatggcctgttccatggtgcggctgctgctgg
 acacccgaactcttgaagtgcagtcgactactccagctatgcccggacgagcatccgcccagcctcacttcaatcgc
 ggcttgaaggccggacgaaacatgcgcagaaagcttctcgagctcctccggttaaatgccattcgtcttctcgtatcca
 agtcaattcgtgagacgggtgtgcagcaacatctacaagatcctgctgctccaagcctaccgggtccacgcttgcgtgctt
 cagctgccgttccaccaacagggtgtggaagaaccgaccttcttctgcgggtcattagcgatactgcctccctgtgttactca
 atcctcaaggcaaaagacggcgaatgtcgtggtgcgaaggagccgcccggaccttcttagcgaagcgggtgca
 gtggctgcccaccaggcttccctcctgaagctgaccaggcacagagtacctacgtcccgtgctgggctcgtgcgca

ctgcacagacccagctgtctagaaaactccccggcaccacccctgaccgctctggaagccgcccgaacccagcattgc
 cgtcagatttcaagaccatcttgacggatccggcacaatcctgtctgagggcgccaccaacttcagcctgctgaaactg
 gccggcgacgtggaactgaaccctggccctacccctggaacccagagcccttcttcttctgctgctgacccgtgctg
 actgtcgtgacaggctctggccacgccagctctacacctggcggcgagaaaagagacaagcgccacccagagaagca
 gcgtgccaagcagcaccgagaagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgctgagcagccactctcctggcagcggc
 agcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccctgccacagaacctgcctctggatctgccgccacctgggg
 acaggacgtgacaagcgtgccagtaccagacctgcccctggctctacaacacccccctgccacgatgtgaccagcg
 cccctgataacaagcctgcccctggaagcacagccccctccagctcatggcgtgacctctgccccagataccagaccag
 cccaggaatctacagccccacccgcacacggcgtgacaagtggccctgacacaagaccgctccaggctctactgctc
 ctctgcccctggtgacaagcgtcccgcatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtga
 catcagctcccgacactagacctgctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgatacca
 gacctgctctgggaagcaccgccccctcccgctgcacaatgtgacatctgcttccggcagcggccagcggctctgcttaca
 ctggtgcacaacggcaccagcgccagagccacaacaacccagccagcaagagcaccoccttcagcatccctagcc
 accacagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgtg
 cccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctatttcttcttctgcttccacatcag
 caacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgaga
 tgttctgcaaacttacaagcagggcggtctcctggcctgagcaacatcaagttcagaccggcgagcgtggtggtgag
 ctgacctggtcttccgggaaggcaccatcaacgtgcagcagctggaaacccagttcaaccagtacaagaccgagggc
 gccagccggtacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccctccattctctgcccagctggcgccagggc
 tgccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgctgctgctggtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggccgtg
 gccagtgcggcggaagaattacggccagctggacatcttcccggccagagacacctaccaccccatgagcgagtag
 cccacataccacacccacggcagatacgtgccaccagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgcccgg
 caacggcgccgagctccctgagctacacaaatcctgcccgtggccgctgctcccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 60 Plásmido 1353 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLANPPNISSLSRQLLGFPCAIEVSGLSSTERVRELAVALAQ
 KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
 LLPRGAPERQRLPAALACWGVRSLLSEADVRALGGLACDLPGRFVAESAIEVLLPRL
 VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYPGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQ
 GIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTLPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
 EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPE
 DIRKWNVTSLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLAFYPGYL
 CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
 LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
 RPVRDWILRQRQDDLDLGLGLQGGINPYLVLDLSMQEALGSGEGRGSLTTCGDVE
 ENPGPAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSIVWSKLQSIGIRQHLK
 RVQLRELSEAEVRQHRARPALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNM DYVVGARTFRREKRAE
 RLTSRVKALFVNLNERARRPGLLGASVLGLDDIHRAWRTFVLRVRAQDPPELYFVK
 VAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLQ
 PYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQC
 QGIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTL
 RGVPEYGCVVNLKRTVNFVVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSD
 YSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKI
 LLLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAA
 GPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTQLSRKLP GTTLTALEAAAN
 PALPSDFKTI LDGSGTILSEGATNFSLLKLAGDV LNPGPTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVT
 GSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM TSSVLSSHSPGSGSSTTQGDV

SEQ ID NÚM.: 61 Plásmido 1354 ORF

atggttagcacccctggaaccagagcccttcttctgtctgctgacggtgctgactgctgtagacagcctgtgcc
acgccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgccaccagagaagcagcggtgcaagcagcaccgag
aagaacgccgtgtccatgaccagctccgtgtgagcagccactctcctggcagcggcagcagcacaacacagggcca
ggatgtgacactggccctgcccacagaacctgcctctggatctgcccacactggggacaggacgtgacaagcgtgcc
agtgaccagacctgcccctgggctctacaacacccccctgcccacgatgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccct
ggaagcacagccccccagctcatggcgtgacctctgcccagataccagaccagccccaggatctacagccccacc
cgcacacggcgtgacaagtgtcccctgacacaagaccgcgtccaggctctactgctcctcctgcccctatggcgtgacaagc
gtccccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacct
gtccccggatcaaccgtctccaccagctcacggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgtctgtgggaagcaccgcc
cctcccgtgcacaatgtgacatctgtctccggcagcgcaccagcggtctgtcctctacactggtgcacaacggcaccagcgc
cagagccacaacaaccccagccagcaagagcacccccctcagcatccctagccaccacagcgacacccccctaccaca
ctggccagccactccaccaagaccgatgcctctagcaccaccactccagcgtgcccccttgaccagcagcaaccac
agcacaagccccagctgtctacccggcgtctcattcttcttctgtccttccacatcagcaacctgcagttaacagcagcct
ggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcgggatatcagcgagatgttctgcaaattctacaagcaggg
cggcttctgtggcctgagcaacatcaagttcagacccggcagcgtggtggtgcagctgacctgtgcttccgggaaggc
accatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtacaagaccgaggccgcccagccggtacaacctgacct
ctccgatgtgtccgtgtccgacgtgcccttccattctctgtcccagctgtgcccagggcgtgccaggatggggaattgtctgc
tgggtgctcgtgtcgtgtggtggccctggccatcgtgtatctgattgccctggccgtgtgccagtgccggcgggaagaattac
ggccagctggacatcttcccggccagagacacctaccaccccatgagcaggtacccacataccacacccacggcag
atacgtgccaccacagctccaccgacagatccccctacgagaaagtgtctgcccggcaacggcggcagctccctgagcta
cacaattcctgcccgtggccgtgcctccgccaacctgggatccggcagaattcttaacgcccactacgcggctacttgc
ccgacctgtctgatccacgacatcgagacaaacctggccccctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctg
gacggcgtgtctggccaacctcccaatatcagcagcctgagccccagacagctgtgggattccctgtgtccgaggtgtc
cggcctgagcacagagagagtgcgggaactggctgtgtgcccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagca
gctgcgggtgctgtgcccacagactgtctgacctcccaggatctggacgcctgacctgtgattgtgtgttctgaac
cccagcgccttcagcggacctcaggcctgcacccgggtcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgtgtccca
gaggcgccttgagagacagagactgtgtcctgtgtctgtgacctgttggggagtgccggggtctctgtgtctgaagctg
atgtgcgggcccctgggaggccttggttgatctgcttggaaagattcgtggccgagagcggcgaagtgtgtgtcctaga
ctggtgtcctgtcccggccctctggaccaggatcagcaggaagctgccagagctgtctctgcaggcgaggccctccta
tggacctctagcacttggagcgtgtccaccatggtatgccctgaggggcccgtgtgccagtgctgggccagccatcatcag
atccatcccacagggcatcgtggccgcctggcggcagagaagctctagagatccctcttggcggcagcccagcggac
aatcctgcggcccagggttcggagagaggtggaaaagaccgcctgcccccttggaagaaggccaagagagatcgacg
agagcctgatcttctacaagaagtggagctggaagcctgcgtggacgccgctgtgtgtgccacccagatggacagagt
gaacgccatccccctcacctatgagcagctggacgtgtgaagcacaaagctggatgagctgtacccccagggctacccc
gagagcgtgatccagcacctgggctacctgttctgaagatgagccccgaggacatccggaaagtggaaacgtgaccagc
ctggaaacctgaaggccctgtgtgaaagtgaacaagggccacgagatgtccccccaggtggccacactgatcgacag
attcgtgaagggcagaggccagctggacaaggacacctggatacactgaccgccttctaccccggctatctgtgcagc
ctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgccacctagctctatctgggctgtgcggccccagggacctggatacctgcgatcc

tagacagctgtagtctgtatcccaaggcccggtggccttcaggaacatgaacggcagcgagtagtctgtagatcc
agtccttctctggcgagcctaccggagacctgaaagctctgagccagagaacgtgtccatggatctggccacctt
atgaagctgcggaaccgacgccgtgctgctctgacagtggctgaggtgcagaaactgtgggcccccatgtggaaggg
ctgaaggccgaagaacggcacagaccgtgctgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactgg
gcctgggactgcagggggcatccctaattggctacctgggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcg
agggcagaggcagcctgtgacatgtggcgacgtggaagagaaccctggccccagcttctcctgtctgctcagacc
gagcctgaccggagcacgcagattggtgaaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccaggtacccccacggcgc
ctcccgcgctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttgaattgtctgggaaccacgctcagtgccgta
cggagtctgtcaagactcactgccctctgagggcggcgggtcactccggcgccggagtggtgcgcacggggagaagcc
ccaggggaagcgtggcagctcgggaagaggaggacaccgatccgcgcgcctcgtgcaacttctgcgccagcactcct
cgccctggcaagtctacgggttctccgcgcctgctgcgcgcctgggtccgcctgggctctggggttcccggcataacg
agcggcgttctctgagaaatactaagaagttaattctcacttggaaaacatgccaaagtgtcgtgcaagaactcacgtgga
agatgtcagtcgcgattgcgcctggctgcgcgcctgcgcggcgctcgggtgtgttccagctgcagaacaccgcctgaga
gaagaaattctggccaaatttctgcattggctgatgtcagtgtagctggctgagctgctgcgctccttttctacgtcactgaga
ctacctttcaaagaaccgcctgttcttaccgcaaactctgtgtggagcaagctgcagtcfaatcggcattcgccagcatct
gaagaggggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtcggccagcaccgggaggcccgccggcgcttctcacgt
cgctctgagattcatcccaaagcccgacgggctgaggcctatctgaacatggattacgtcgtgggcgctgcaccttct
gccgtgaaaagcgggcccgaacgcttgacctcacgggtgaaggcccttcttccgtgctgaactacgagagagcaagac
ggcctggcctgctgggagcttcgggtgctgggactggacgataaccacgggcttgccggaccttggcttccgggtgagag
ccaagaccctccgcccgaactgtacttctggaaggtggcgatcacccggagcctatgatactattccgcaagatcgactc
accgaagtcatcgctcgatcatcaaaccgcagaacacttactgcgtcaggcggtacgccgtggccagaaggccgcg
catggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcagctgtccactctcaccgacctccagccttacatgaggcaattcgttgcg
catttgcaagagacttcgccctgagagatgcgggtggtcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcgg
ctgtttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatcacgcggtgcgaatcagggggaaaatcatcagtgacgtgccaggggaatcc
cacaaggcagcattctgtcactctcttgtgttcccttggctacggcgatatgaaaacaagctgttcgctgggatcagacgg
gacgggtgtgtcagactgggtggacgacttctgtgtgtgactccgcacctcactcacgccccaaaccttctccgcactc
tggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtgtgcaatctccggaaaactgtggtgaatttccctgtcgaggatgaggca
ctcgagggaaccgcatttgtccaaatgccagcacatggcctgttcccatgggtgcgggtgtgtgtggacacccgaactcttg
aagtgcagtcggactactccagctatgcccggacgagcatccgcgccagcctcacttcaatcgcggtttaaggccgga
cgaaacatgctgcagaaagcttctcgagtcctccggcttaaatgccattcgctcttctcgatctccaagtcaattcgctgca
gaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctgctgtccaagcctaccgggttccacgcttgcgtgttcagctgccgtttcac
caacagggtgtggaagaacccgaccttcttctgcgggtcattagcgatactgcctccctgtgttactcaatcctcaaggcaa
agaacgccggaatgtcgttgggtgcgaaaggagccgcgggaccttcttctagcgaagcgggtgcagtggctctgccacc
aggcttctcctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgctgctgggctcgtgtgcgcactgcacagaccca
gctgtctagaaaactccccggcaccacctgaccgctctggaagccgcgcccaaccagcattgccgtcagatttcaag
accatcttgac

SEQ ID NÚM.: 62 Plásmido 1354 Polipéptido

MASTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAVSM
TSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGSTTP
PAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS
TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
LGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLA
SHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPTDY
YQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQY
KTEAASRYNLTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLIALAVC
QCRKKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSDRSPYEKVSAGNGGSSL
SYTNPAVAAASANLGSGRIFNAHYAGYFADLLIHDIENTNPGPLAGETGQEAAPLDGVLA

NPPNISSLSRQLLGFPCAIEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAHRLSEPP
 EDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQRLPAALACW
 GVRGSLLEADVRALGGLACDLPGRFVAESAIEVLLPRLVSCPGPLDQDQQAARAAL
 QGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIRSIPQGIVAAWRQRSSRDPSWRQP
 ERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWELEACVDAALLATQMDRVNAIP
 FTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETALKALLEVN
 KGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAV
 RPQDLDTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVS
 MDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDLDLTL
 GLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALGSGEGRGSLTTCGDVEENPGPSFLLSSLRPSLTG
 ARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGVLLKTHC
 PLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTPRRLVQLLRQHSSPWQVYGFVRACL
 RRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLRSPG
 VGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKSWSK
 LQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPAALLTSRLRFIPKPDGLRPIVNM DYVGA
 RTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRAWRTFVLVRQA
 DPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHVRKAFK
 SHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFMCHHAV
 RIRGKSYVQCQGIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLLVTPHLT
 HAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLRKTVVNFVEDEALGGTAFVQMPAHGLFPWCGLLL
 DTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFLDLQVNS
 LQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSILKAKNAG
 MSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTQLSRKLPGT
 TLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 63 Plásmido 1355 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgctgctggccaaccctcccaatatcagc
 agcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgcccagggtgcccgcctgagcacagagagagtgccgggaactg
 gctgtggccctggcccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcggtgctggcccacagactgtctgagcct
 cccgaggatctggacgcccctgctctgcatctgctgttccctgaaccccgacgccttcagcggacctcaggcctgcacc
 cgggtcttcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgcccagagggcgcccctgagagacagagactgctgcct
 gctgctctggcctgttggggagtgccgggctctctgctgtctgaagctgatgtgcgggcccctgggaggcctggctgtgatc
 gcctggaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgctgctagactggtgtcctgtcccggccccttgaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctctgcagggcgaggccctcctatggacctcctagcacttgagcgtgtccaccat
 ggatgccctgaggggctgctgcccagtgctgggcccagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgctgg
 cggcagagaagctctagagatccctctggcggcagcccagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatctctacaagaagtgggagct
 ggaagcctgctggacgcccctgctgctggccaccagatggacagagtgaacgccatccccttcacctatgagcagctg
 gacgtgtgaagcacaagctggatgagctgtacccccagggctaccccgagagcgtgatccagcacctgggctacctg
 ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtgaacgtgaccagcctggaacccctgaaggccctgctggaagt
 aacaagggccacgagatgtccccccagggtggccacactgatcgacagattcgtgaaggccagaggccagctggaca
 aggacaccctggatacactgaccgccccttaccgccgctatctgtgcagcctgtcccccgagggaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgcggccccaggacctggatacctgcgatcctagacagctggatgtgctgtatcccaaggc
 cgggctggccttcagaacatgaacggcagcagtgacttcgtgaagatccagtccttctggcgaggcccctaccgag
 gacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttatgaagctgcggaccgacgcccgtgctgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgtgggcccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagaccc
 gtgcgcgactggatcctgaggcagagacaggatgacctggacacactggcctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctggtgctggacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcagaatcttcaacgccactacgcccgtact

tcgccgacctgctgatccacgacatcgagacaaacccctggcccccacccctggaacccagagcccccttctctctgctgc
 tgctgacctgctgactgctgacaggtcttgccacgcccagctctacacctggcggcgagaaagagacaagcgcca
 cccagagaagcagcgtgccaaagcagcaccgagaagaacgcggtgcatgaccagctccgtgctgagcagccactct
 cctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggtgacactggccctgccacagaacctgcctctggatctgc
 cgccacctggggacaggacgtgacaagcgtgccagtaccagacctgcccctgggctctacaacacccccctggccacg
 atgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccctggaagcacagcccctccagctcatggcgtgacctctgcccaga
 taccagaccagccccaggtctacagccccaccgcacacggcgtgacaagtgccttgacacaagacccgctcca
 ggctctactgctcctctgcccattggcgtgacaagcgtcccgatacaaggccagctcctggctccacagcaccaccag
 cacatggcgtgacatcagctcccgacactagacctgctcccgatcaaccgctccaccagctcacggcgtgaccagcg
 cacctgataccagacctgctctgggaagcaccgcccctcccgtcacaatgtgacatctgctccggcagcgccagcgg
 ctctgctctacactggtgcacaacggcaccagcggcagagccacaacaacccagccagcaagagcacccttca
 gcatccctagccaccacagcgacacccctaccacactggccagccactccaccaagaccgatgctctagcaccac
 cactccagcgtgcccccttgaccagcagcaaccaacagcacaagccccagctgtctaccggcgtctattcttcttctgt
 ccttccacatcagcaacctgcagttcaacagcagcctggaagatcccagcaccgactactaccaggaactgcagcggg
 atatcagcgagatgttctgcaaatctacaagcagggcggtcttctgggctgagcaacatcaagttcagacccggcag
 cgtgggtggtgacgtgacctggcttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaacccagttcaaccagtac
 aagaccgaggccgccagccggtacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgccccttccattctctgcccag
 tctggcgaggcgtgcccaggtgggaattgctctgctggtgctgctgctgctggtggccctggccatcgtgtatctgat
 tgccttggcgtgtgacgtgcccggcgaagaattacggccagctggacatctccccgccagagacacctaccacccc
 atgagcgagtacccacataccacacccacggcagatacgtgccacccagctccaccgacagatccccctacgagaa
 agtgtctgcccgaacggcgccagctccctgagctacacaaatcctgcccgtggcgtgctccgccaacctgggatcc
 ggcacaatcctgtctgagggcgccaccaacttcagcctgtgaaactggccggcgacgtggaactgaacctggcccta
 gcttctctctgctgctcagaccgagcctgaccggagcagcagattggtggaaactatcttcttgggtcacgtccgtg
 gatgccaggtacccacggcgccctcccgccctccacagagatactggcagatgcggcctctgttcttggaaattgctgg
 gaaaccacgctcagtgccgtacggagtcctgtcgaagactcactgccccttgagggcgccggtcactccggcgcccg
 gactgtgctgacgggagaagccccaggggaagcgtggcagctccggaagaggaggacaccgatccgcgcccctcg
 tgcaactctgcccagcactcctcgccctggcaagtctacgggttctccgcgctgctgcccgtggtgcccgtg
 ggctctggggttccggcataacgagcggcgttctgagaaataactaagaagttatctcacttggaaaacatgccaagt
 tgtcgtgcaagaactcagtggaagatgtcagtcgcgattgcgctggctgcccgtcgcgggctgcccgggctggtgtgttc
 cagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttgcattggctgatgtcagtgtagctggtcagctgc
 tgcgtccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttcttctaccgcaaattctgtgtggagcaagctgc
 agtcaatcggcattcggcagcatctgaagaggggtgcagctgcgggaacttccgaggcagaagtcggccagcaccggg
 agggccggcgccgcttctcagctgcgctctgagattatcccaaagcccagcgggctgaggcctatcgtcaacatggat
 tacgtctgtggcgctcgaccttctgcccgtgaaaagcgggcccgaacgcttgacctcacgggtgaaggccctcttctccgtg
 ctgaactacgagagagcaagacggcctggcctgctgggagcttcgggtgctgggactggacgatatccaccgggcttggc
 ggaccttgttctccgggtgagagcccaagacctccgcgggaactgtacttctggaaggtggcgtacaccggagcctat
 gatactattccgcaagatcgactaccgaagtcacgcctcgatcatcaaacccgagaacacttactgctcaggcggtta
 cgccgtggtccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtcgcacgtgtccactctaccgacctcca
 gccttacctgaggcaattcgttgcgatttgaagagacttcgcccctgagagatgcgggtggtcatcgagcagagctccag
 cctgaacgaagcagcagcggctgttgcagctgttctccgcttcatgtgtcatcacgcgggtgcaatcaggggaaaatc
 atacgtgcagtgccagggaatccacaaggcagcattctgtcagctcttctgttcccttctgctacggcgatatggaaaac
 aagctgttgcgtgggatcagacgggacgggtgtgctcagactggtggacgacttctgctggtgactccgcacctcact
 cacgccaacaccccttctccgactctggtgaggggagtgccagaatacggctgtgtggtcaatctccggaaaactgtggtg
 aatttccctgtcgaggatgaggcactcggagggaaccgcatgttgcacaaatgcccagcactggcctgttccatggtgcggt
 ctgctgtggacaccgaactcttgaagtgcagtcgactactccagctatgcccggacgagcatccgcgcccagcctcac
 tttaacgcgggtttaaaggccggacgaaacatgcgcagaaagcttctcggagtctccggcttaaatgccattcgtcttct
 cgatctcaagtcaattcgtcgcagaccgtgtgcagaaacatctacaagatcctgctgctccaagcctaccgggttccacgc
 ttgctgtctcagctgcggttccaccaacaggtgtggaagaacccgaccttcttctgctgggtcattagcgatactgcctccct
 gtgttactcaatcctcaaggcaagaacgcgggaatgtcgtggtgcaaggagccggcgggaccttctctagcgaa

gcgggtgcagtggtctgccaccaggcttctctgaagctgaccaggcacagagtgacctacgtcccgtgctgggctc
gctgcgcactgcacagaccagctgctagaaaactccccggcaccaccctgaccgctctggaagccgcccgaacc
cagcattgccgtcagattcaagaccatcttgac

SEQ ID NÚM.: 64 Plásmido 1355 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLNPPNISSLSRQLLGFPCAIEVSGLSTERVRELAVALAQ
KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
LLPRGAPERQRLPAALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAIEVLLPRL
VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQ
GIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIHLGYLFLKMSPE
DIRKWNVTSLTLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDTLDTLTAIFYPYL
CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
RPVRDWILRQRQDDLDLGLGLQGIPNGYLVLDLSMQEALGSGRIFNAHYAGYFADL
LIHDIETNPGPTPGTQSPFFLLLLLVLTVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSST
EKNAVSMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGDVTLAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTR
PALGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP
DTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP
SAPDTRPALGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTPASKSTPFSIPSH
HSDTPPTLASHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSSFFLSFHISNLQFNS
SLEDPTDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTAFREGTINVH
DVETQFNQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVAL
AIVYLIALAVCQCRKNYGLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSDRSPYEK
VSAGNGGSSLSYTNPAVAASANLGSGLTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGPSFLLSSL
RPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLELLGNHAQCPYGV
LLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPEEEDTPRRLVQLLRQHSSPWQVYGF
VRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTWKMSVRDCAWLR
RSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLSFFYVTETTFQKNRLFFYRKS
VWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAEVRQHREARPAALLTSRLRFIPKPDGLRPVNM DY
VVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDDIHRWRTFVLR
VRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYAVVQKAAHGHV
RKAFKSHVSTLTDLQPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASSGLFDVFLRFM
CHHAVRIRGKSYVQCQGIQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDGLLLRLVDDFLL
VTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKTVNFPVEDEALGGTAFVQMPAHGLFP
WCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFGLRLKCHSLFL
DLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVISDTASLCYSIL
KAKNAGMSLGAAGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGLSLRTAQTQLS
RKLPGTTLTALEAAANPALPSDFKTILD

SEQ ID NÚM.: 65 Plásmido 1356 ORF

atggctagcctggctggcgagacaggacaggaagccgctcctctggacggcgtgctggccaaccctcccaatatcagc
agcctgagccccagacagctgctgggattccctgtgccgaggtgtccggcctgagcacagagagagtgcggaactg
gctgtggccctggccagaaaaacgtgaagctgagcaccgagcagctgcgggtgctggccacagactgtctgagcct
cccgaggatctggacgcctgcctctggtctgctgtgtcctgaacccgacgcctcagcggacctcaggcctgcacc
cgggtctcagcagaatcaccaaggccaacgtggacctgctgccagaggcgccctgagagacagagactgctgcct
gctgctggtgctgtggggagtgcggggctctgctgctgaagctgatgtcgggccctgggaggcctggctgtgatct

gcttgaagattcgtggccgagagcgccgaagtgtgtgctgcttagactgggtgtcctgtcccggccctctggaccaggatc
 agcaggaagctgccagagctgctctgcaggcgaggccctcctatggacctcctagcacttgagcgtgtccaccat
 ggatgccctgaggggctgtgctgagtgctggccagcctatcatcagatccatcccacagggcatcgtggccgcctgg
 cggcagagaagctctagagatccctcttggcggcagcccgagcggacaatcctgcggcccagggttcggagagaggtg
 gaaaagaccgctgcccctctggcaagaaggccagagagatcgacgagagcctgatcttctacaagaagtgggagct
 ggaagcctgcgtggacgccgctctgtggtccaccagatggacagagtgaacgccatccccttcacctatgagcagctg
 gacgtgtgaagcacaagctggatgagctgtacccccaggggtacccccgagagcgtgatccagcacctgggtacctg
 ttctgaagatgagccccgaggacatccggaagtggaaacgtgaccagcctggaaacccctgaaggccctgtggaagtg
 aacaagggccacgagatgtccccccaggtggccacactgatcgacagattcgtgaagggcagaggccagctggaca
 aggacaccctggatacactgaccgcttctacccccggctatctgtgcagcctgtcccccgaggaaactgagcagcgtgcc
 acctagctctatctgggctgtgctggccccagggacctggatacctgcatcttagacagctggatgtgtgtatcccaaggc
 ccggtgtgcttccagaacatgaacggcagcgagcttctgtgaagatccagtccttcttggcgaggccctaccgag
 gacctgaaagctctgagccagcagaacgtgtccatggatctggccaccttctgaagctgcggaccgacgccgtgtgc
 ctctgacagtggctgaggtgcagaaactgtgggcccccatgtggaagggtgaaggccgaagaacggcacagaccc
 gtgcgcgactggatcctgaggcagagacaggtgacctggacacactgggctgggactgcaggggggcatccctaa
 tggctacctgtgtgtgacctgagcatgcaggaagccctgggatccggcgagggcagaggcagcctgtgacatgtgg
 cgacgtggaagagaaccctggccccagcttctctgtctgtcgtcagaccgagcctgaccggagcacgcagattggtg
 gaaactatcttcttgggtcacgtccgtggatgccaggtacccacggcgccctcccgccctccacagagatactggca
 gatgcggcctctgttcttgaattgtgtggaaaccacgctcagtgccgtacggagtcctgtctcaagactcactgccctctg
 agggcggcggtcactccggcgccggagtgctgcacgggagaagcccagggaagcgtggcagctccggaagag
 gaggacaccgatccgcgcgcgctctgtcaacttctgcgccagcactcctgccttggcaagtctacgggttcgtccgcgc
 ctgctgcgcgcgctgtgtccgcctgggtctgtgggttcccgccataacgagcgccgcttctgagaaatactaagaagt
 tatctcacttggaacatgccaagtgtcgtgcaagaactcacgtggaagatgtcagtcgcgattgcgcctgggtgcg
 ccgctgcgcgggctgcgggtgtgtccagctgcagaacaccgctgagagaagaaattctggccaaatttctgcattggct
 gatgtcagtgtagctgtgtgctgcgtccttttctacgtcactgagactaccttcaaaagaaccgctgttctctac
 cgcaaactgtgtgagcaagctgcagtcattcgccagcatctgaagaggggtgcagctgcgggaacttccg
 aggcagaagtcgcgcagcaccgggagggccggcggttctcacgtgcgctgagattcatcccaaagcccgac
 gggctgaggcctatcgtcaacatggattacgtcgtggcgctgcaccttccgctgaaaagcgggcccgaacgcttgac
 ctacgggtgaaggcccttctcctgtgtaactacgagagagcaagacggcctggcctgtgggagcttcggtgtgtg
 gactggacgatccaccgggcttggcgaccttcttccgggtgagagcccaagacctccgcccgaactgtacttcg
 tgaaggtggcgatcaccggagcctatgatactattccgcaagatcgactcaccgaagtcacgcctcgtatcaaacgg
 cagaacacttactgcgtcaggcggtacgccgtgggtccagaaggccgcgcatggccacgtgagaaaggcgttcaagtcg
 cacgtgtccacttcaccgacctccagcctacatgaggcaattcgttgcgcatttgaagagacttcgcccctgagagatg
 cgggtgtcatcgagcagagctccagcctgaacgaagcgagcagcggtctgtttgacgtgttctccgcttcatgtgtcatca
 cgcggtgcgaatcaggggaaaatcatacgtgcagtgccagggaatccacaaggcagcattctgtcgtactcttctgttct
 ccttctacggcgatattgaaaacaagctgttctgctgggatcagacgggacgggtgtgtcgtcagactggtggacgact
 cctgtgtgtgactccgcacctcactcacgcaaaaccttctccgactctgttgaggggagtgccagaatacggctgtgt
 ggtcaatctccggaaaactgtgtgaatttccctgtcagagatgaggcactcggaggaaccgcatttgcctaaatgccag
 cacatggcctgttcccatggtgcggtctgtctgtggacaccggaactcttgaagtgcagtcgactactccagctatgccg
 gacgagcatccgcgcagcctcacttcaatcgcggttlaaggccggacgaaacatgcgcagaaagcttctcgagtc
 ctccggcttaaatgccattcgtcttctcgtatctcaagcaattcgtgcagaccgtgtgcacgaacatctacaagatcctg
 ctgctccaagcctaccgggttccacgcttgcgtgttccagctgcggttccacaacaggtgtggaagaaccgaccttcttct
 gcgggtcattagcgatactgctccctgtgttactcaatcctcaaggcaagaacgcgggaatgtcgtgtgggtgcgaaag
 gagccgcgggaccttctcctagcgaagcggtgcagtggtctgtccaccaggcttctcctgaagctgaccaggcacag
 agtgacctacgtcccgtgtgtgggtcgtgcgactgcacagaccagctgtctagaaaactccccggcaccacctg
 accgctctggaagccgcgccaaccagcattgcgctcagattcaagaccatcttgacggatccggcacaatcctgtc
 tgagggcgccaccaacttcagcctgtgaaactggccggcgacgtggaactgaacctggccctacccctggaacca
 gagcccttcttcttctgtgtgtgtgacgtgtgtgacagggctgtggccacgcccagctctacacctggcgggc
 agaaagagacaagcgccaccagagaagcagcgtgccaagcagcaccgagaagaacgccgtgtccatgaccagc

tccgtgctgagcagccactctcctggcagcggcagcagcacaacacagggccaggatgtgacactggccctgccac
 agaacctgcctctgcatctgcccacactggggacaggacgtgacaagcgtgccagtaccagacctgcccctgggctct
 acaacacccccctgcccacgatgtgaccagcggccctgataacaagcctgcccctggaagcacagccccctccagctcat
 ggcgtgacctctgcccagataccagaccagccccaggatctacagccccaccgcacacggcgtgacaagtgtccc
 tgacacaagacccgctccaggctctactgctcctcctgcccattggcgtgacaagcgtcccgcatacaaggccagctcctg
 gctccacagcaccaccagcacatggcgtgacatcagctcccgacactagacctgctcccggatcaaccgctccaccag
 ctacaggcgtgaccagcgcacctgataccagacctgctctggaagcaccgccccctcccgtgcacaatgtgacatctgct
 tccggcagcggcagcggctctgctctacactgggtgcacaacggcaccagcggcagagccacaacaacccccagcca
 gcaagagcaccccccttcagcatccctagccaccacagcgcacccccctaccacactggccagccactccaccaagacc
 gatgcctctagcaccaccactccagcgtgccccctctgaccagcagcaaccacagcacaagccccagctgtctacc
 ggcgtctcattcttcttctgctcctccacatcagcaacctgcagttaacagcagcctggaagatcccagcaccgactacta
 ccaggaaactgcagcgggatcagcgcagatgttctgcaaatctacaagcagggcggtctcctgggctgagcaacatc
 aagttcagacccggcagcgtggtggtgcagctgacctggcttccgggaaggcaccatcaacgtgcacgacgtggaa
 acccagttcaaccagtacaagaccgaggcggccagccgtgacaacctgacctctccgatgtgtccgtgtccgacgtgc
 ccttcccattctctgcccagctgtggcgagggcgtgccaggatggggaattgctctgctggtgctgctgtgctggtggcc
 ctggccatcgtgtatctgattgccctggccgtgtgccagtgcggcggaagaattacggccagctggacatcttcccggc
 agagacacctaccaccccatgagcgcagtagccacacacccacggcagatacgtgccaccagctccaccg
 acagatccccctacgagaaagtgtctgcccggcaacggcggcagctccctgagctacacaaatcctgcccgtggccgctg
 cctccgccaacctg

SEQ ID NÚM.: 66 Plásmido 1356 Polipéptido

MASLAGETGQEAAPLDGVLNPPNISSLSPRQLLGFPACAEVSGLSTERVRELAVALAQ
 KNVKLSTEQLRCLAHRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVD
 LLPRGAPERQRLPAALACWGVRSLLSEADVRLGGLACDLPGRFVAESAELVLLPRL
 VSCPGPLDQDQQAARAALQGGGPPYGPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIRSIPQ
 GIVAAWRQRSSRDPSWRQPRTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKWEL
 EACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLGLFLKMSPE
 DIRKWNVTSLKALLEVNKGHEMSPQVATLIDRFVKGRGQLDKDLDLTAFYPGYL
 CSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLTCDPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSF
 LGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH
 RPVRDWILRQRQDDLDLGLGLQGIPNGYLVLDLSMQEALGSGEGRGSLLTCGDVE
 ENPGPSFLLSSLRPSLTGARRLVETIFLGSRPWMPGTPRRLPRLPQRYWQMRPLFLEL
 LGNHAQCPYGVLLKTHCPLRAAVTPAAGVCAREKPQGSVAAPPEEDTDPRRLVQLLR
 QHSSPWQVYGFVRACLRLVPPGLWGSRHNERFLRNTKKFISLGKHAKLSLQELTW
 KMSVRDCAWLRRSPGVGCVPAAEHRLREEILAKFLHWLMSVYVVELLRSFFYVTETTF
 QKNRLFFYRKSVWSKLQSIGIRQHLKRVQLRELSEAERVQHQREARPALLTSRLRFIPKP
 DGLRPIVNMDYVVGARTFRREKRAERLTSRVKALFSVLNYERARRPGLLGASVLGLDD
 IHRWRTFVLRVRAQDPPPELYFVKVAITGAYDTIPQDRLTEVIASIIKPQNTYCVRRYA
 VVQKAAHGHVRKAFKSHVSTLTDLPYMRQFVAHLQETSPLRDAVVIEQSSSLNEASS
 GLFDVFLRFMCHHAVRIRGKSYVQCQIPQGSILSTLLCSLCYGD MENKLFAGIRRDG
 LLLRLVDDFLLVTPHLTHAKTFLRTLVRGVPEYGCVVNLKTVVNFVVEDEALGGTAFV
 QMPAHGLFPWCGLLLDTRTLEVQSDYSSYARTSIRASLTFNRGFKAGRNMRRKLFV
 LRLKCHSLFLDLQVNSLQTVCTNIYKILLQAYRFHACVLQLPFHQVWKNPTFFLRVIS
 DTASLCYSILKAKNAGMSLGAKGAAGPLPSEAVQWLCHQAFLLKLTRHRVTYVPLLGS
 LRTAQTLQSRKLP GTTTLTALEAAANPALPSDFKTILDGSGTILSEGATNFSLLKLAGDVE
 LNP GPTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAV
 SMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVT LAPATEPASGSAATWGQDVTSPVTRPALGST
 TPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAP

GSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTR
PALGSTAPPVHNVTASGSASGSASTLVHNGTSARATTTTPASKSTPFSIPSHHSDTPT
TLASHSTKTDASSTHHSSVPPLTSSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPS
TDYYQELQRDISEMFLQIYKQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDTVETQF
NQYKTEAASRYNLTISDVSVDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLCVLVALAIVYLI
AVCQCRRKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDSPYEKVSAGNG
GSSLSYTNPAVAAAANL

PÉPTIDOS 2A (SEQ ID NÚM.s: 67-74):

Todos los péptidos 2A comienzan con un ligador de glicina-serina-glicina (GSG) codificado por la secuencia de ácido nucleico GGATC-CGGC

SEQ ID NÚM.: 67 Virus de encefalomiocarditis (EMCV) 2A. Secuencia de nucleótidos

ggatccggcgagaatcttcaacgccactacgccggctacttcgccgacctgctgatccacgacatcgagacaaacctg
gcccc

SEQ ID NÚM.: 68. Virus de encefalomiocarditis (EMCV) 2A Secuencia de aminoácidos:
GSGRIFNAHYAGYFADLLIHDIENTNPGP

SEQ ID NÚM.: 69. Virus de Thosea Asigna Virus (TAV) 2A Secuencia de nucleótidos:
ggatccggcgagggcagaggcagcctgctgacatgtggcgacgtggaagagaacctggcccc

SEQ ID NÚM.: 70. Virus de Thosea Asigna (TAV) 2A Secuencia de aminoácidos:

GSGEGRGSLTTCGDVEENPGP

SEQ ID NÚM.: 71 Virus de rinitis equina 2 (ERBV) 2A. Secuencia de nucleótidos

ggatccggcgacaatcctgtctgagggcgccaccaacttcagcctgctgaaactggccggcgacgtggaactgaacctg
gccct

SEQ ID NÚM.: 72. Virus de rinitis equina B (ERBV) 2A Secuencia de aminoácido:
GSGTILSEGATNFSLLKLAGDVELNPGP

SEQ ID NÚM.: 73. Teschovirus porcino (PTV) 2A Secuencia de nucleótidos:
ggatccggcgccaccaatttcagcctgctgaaacaggccggcgacgtggaagagaacctggccct

SEQ ID NÚM.: 74. Teschovirus porcino (PTV) 2A Secuencia de aminoácido: GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP

ES 2 811 523 T3

Los cebadores usados para la construcción de plásmidos son descritos en los Ejemplos:

Cebador	SECUENCIA (5' A 3')	Cadena	SEQ ID NÚM.
EMCV_cMSLN_F - 33	GAGACAAACCCTGGCCCCCTGGCTGGCGAGACAGGAC AGGAAG	Sentido	75
EMCV_Muc1_R - 35	GTTGAAGATTCTGCCGGATCCCAGGTTGGCGGAGGCA GCGGCCACG	Antisentido	76
EMCV2A_F - 34	GCTACTTCGCCGACCTGCTGATCCACGACATCGAGACA AACCCTGGC	Sentido	77
EMCV2A_R - 36	GGTCGGCGAAGTAGCCGGCGTAGTGGGCGTTGAAGAT TCTGCCGGAT	Antisentido	78
f MSLN 1028 - 1051	TTCTGAAGATGAGCCCCGAGGACA	Sentido	79
f Muc 960 - 983	CGGCGTCTCATTCTTCTTTCTGTC	Sentido	80
f pmed Nhe cMSLN	ACCCTGTGACGAACATGGCTAGCCTGGCTGGCGAGAC AGGACAGGA	Sentido	81
f pmed Nhe cytMuc	ACCCTGTGACGAACATGGCTAGCACAGGCTCTGGCCAC GCCAG	Sentido	82
f pmed Nhe Muc	ACCCTGTGACGAACATGGCTAGCACCCCTGGAACCCAG AGCC	Sentido	83
f pmed Nhe Ter240	ACCCTGTGACGAACATGGCTAGCGGAGCTGCCCCGGA GCCGG	Sentido	84
f tert 1584 -1607	TCTACCGACCTCCAGCCTTACAT	Sentido	85
f tert ink cMSLN	ACGGAGGCTCCGGCGGAGTGGCTGGCGAGACAGGACA	Sentido	86
f tg link Ter240	TGGGAGGCTCCGGCGGAGGAGCTGCCCCGAGCCGG	Sentido	87
f1 EM2A Muc	CCTGCTGATCCACGACATCGAGACAAACCCTGGCCCCA CCCCTGGAACCCAGAGCC	Sentido	88
f1 ERBV2A cMuc	TGGCCGGCGACGTGGAACCTGAACCCTGGCCCTACAGG CTCTGGCCACGCCAG	Sentido	89
f1 ERBV2A Muc		Sentido	90

Cebador	SECUENCIA (5' A 3')	Cadena	SEQ ID NÚM.
	TGGCCGGCGACGTGGAAGTGAACCCTGGCCCTACCCCT GGAACCCAGAGCC		
f1 ERBV2A Ter d342	TGGCCGGCGACGTGGAAGTGAACCCTGGCCCTAGCTTC CTCCTGTCGTCGCTCA	Sentido	91
f1 ERBV2A Ter240	TGGCCGGCGACGTGGAAGTGAACCCTGGCCCTGGAGC TGCCCCGGAGCCGG	Sentido	92
f1 ERBV2A Tert d541	TGGCCGGCGACGTGGAAGTGAACCCTGGCCCTGCCAA ATTTCTGCATTGGCTGATG	Sentido	93
f1 PTV2A cMSLN	TGGAAGAGAACCCTGGCCCTCTGGCTGGCGAGACAGG ACAGGA	Sentido	94
f1 PTV2A Muc	TGGAAGAGAACCCTGGCCCTACCCCTGGAACCCAGAGC C	Sentido	95
f1 T2A cMSLN	GCGACGTGGAAGAGAACCCTGGCCCCCTGGCTGGCGA GACAGGACAGGA	Sentido	96
f1 T2A Tert d342	GCGACGTGGAAGAGAACCCTGGCCCCAGCTTCCTCCTG TCGTCGCTCA	Sentido	97
f1 T2A Tert d541	GCGACGTGGAAGAGAACCCTGGCCCCGCCAAATTTCTG CATTGGCTGATG	Sentido	98
f1 T2A Tert240	GCGACGTGGAAGAGAACCCTGGCCCCGGAGCTGCCCC GGAGCCGG	Sentido	99
f2 EMCV2A	AGAATCTTCAACGCCCACTACGCCGGCTACTTCGCCGA CCTGCTGATCCACGACATCGA	Sentido	100
f2 ERBV2A	TGTCTGAGGGCGCCACCAACTTCAGCCTGCTGAAACTG GCCGGCGACGTGGAAGTGA	Sentido	101
f2 PTV2A	TTCAGCCTGCTGAAACAGGCCGGCGACGTGGAAGAGA ACCCTGGCCCT	Sentido	102

Cebador	SECUENCIA (5' A 3')	Cadena	SEQ ID NÚM.
f2 T2A	CCGGCGAGGGCAGAGGCAGCCTGCTGACATGTGGCGA CGTGGAAGAGAACCCTG	Sentido	103
pMED_cMSLN_R - 37	GGGCCCAGATCTTCACAGGGCTTCCTGCATGCTCAGGT CCAGCAC	Antisentido	104
pMED_MUC1_F - 31	ACGAACATGGCTAGCACCCCTGGAACCCAGAGCCCCTT C	Sentido	105
r EM2A Bamh cMSLN	GTGGGCGTTGAAGATTCTGCCGGATCCCAGGGCTTCCT GCATGCTCAGGT	Antisentido	106
r ERB2A Bamh Muc	TGGTGGCGCCCTCAGACAGGATTGTGCCGGATCCCAG GTTGGCGGAGGCAGCG	Antisentido	107
r ERB2A Bamh Ter240	TGGTGGCGCCCTCAGACAGGATTGTGCCGGATCCGTCC AAGATGGTCTTGAAATCTGA	Antisentido	108
r link cMSLN	TCCGCCGGAGCCTCCCAGGGCTTCCTGCATGCTCAGGT	Antisentido	109
r link muc	TCCGCCGGAGCCTCCCAGGTTGGCGGAGGCAGCG	Antisentido	110
r link Tert240	TCCGCCGGAGCCTCCGTCCAAGATGGTCTTGAAATCTG A	Antisentido	111
r MSLN 1051- 1033	TGTCCTCGGGGCTCATCTT	Antisentido	112
r muc 986 - 963	AAGGACAGAAAGAAGAATGAGACG	Antisentido	113
r pmed Bgl cMSLN	TTGTTTTGTTAGGGCCCAGATCTTCACAGGGCTTCCTGC ATGCTCAGG	Antisentido	114
r pmed Bgl Muc	TTGTTTTGTTAGGGCCCAGATCTTCACAGGTTGGCGGA GGCAGCG	Antisentido	115
r pmed Bgl Ter240	TTGTTTTGTTAGGGCCCAGATCTTCAGTCCAAGATGGTC TTGAAATCTGA	Antisentido	116
r PTV2A Bamh cMSLN	CTGTTTCAGCAGGCTGAAATTGGTGGCGCCGGATCCCA GGGCTTCCTGCATGCTCAGGT	Antisentido	117

Cebador	SECUENCIA (5' A 3')	Cadena	SEQ ID NÚM.
r PTV2A Bamh Muc	CTGTTTCAGCAGGCTGAAATTGGTGGCGCCGGATCCCA GGTTGGCGGAGGCAGCG	Antisentido	118
r T2A Bamh cMSLN	TGCCTCTGCCCTCGCCGGATCCCAGGGCTTCCTGCATGC TCAGGT	Antisentido	119
r T2A Tert240	TGCCTCTGCCCTCGCCGGATCCGTCGAAGATGGTCTTGA AATCTGA	Antisentido	120
r tert 1602 -1579	AGGCTGGAGGTCGGTGAGAGTGGA	Antisentido	121
r2 T2A	AGGGTTCTCTCCACGTCGCCACATGTCAGCAGGCTGC CTCTGCCCTCGCCGGATCC	Antisentido	122
TertΔ343-f	ACGAACATGGCTAGCTTCCTCCTGTCGTCGCTCAGACC GAG	Sentido	123
Tert-R	TTGTTTTGTAGGGCCCAGATCTTCAGTCCAAGATGGTC TTGAAATC	Antisentido	124
TertΔ 541-F	ACGAACATGGCTAGCGCCAAATTTCTGCATTGGCTGAT GTC	Sentido	125
r TERT co# pMed	TTGTTTTGTAGGGCCCAGATCTTCAGTCCAAGATGGTC TTGAAATC	Antisentido	126
f pmed TERT 241G	ACCCTGTGACGAACATGGGAGCTGCCCCGGAGCCGGA GA	Sentido	127
MSLN34	CAACAAGCTAGCCTGGCTGGCGAGACAGGACA	Sentido	128
MSLN598	CAACAAAGA TCTTT ACAGG GCTTCCTG CA TGCACAG	Antisentido	129
ID1197F	ACCCTGTGACGAACATGGCTAGC	Sentido	130
ID1197R	AGATCTGGGCCCTAACA	Antisentido	131

REIVINDICACIONES

1. Un constructo de múltiples antígenos, que comprende una molécula de ácido nucleico comprendiendo: (i) al menos una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MSLN inmunogénico; (ii) al menos una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de MUC1 inmunogénico; y (iii) al menos una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de TERT inmunogénico; en el que:
 - (i) el polipéptido de MUC1 inmunogénico comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8; (2) una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 4-537 de la SEQ ID NÚM.: 8 y (3) una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 24-537 de la SEQ ID NÚM.: 8;
 - (ii) el polipéptido de MSLN inmunogénico comprende (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6; o (2) una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 4-564 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6; y
 - (iii) el polipéptido de TERT inmunogénico comprende: (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 10; o (2) una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 2-892 de la SEQ ID NÚM.: 10.
2. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que: (i) el polipéptido de MUC1 inmunogénico comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
 - (1) la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8; y
 - (2) una secuencia de aminoácidos que comprende los aminoácidos 4-537 de la SEQ ID NÚM.: 8.
3. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido de MSLN inmunogénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6.
4. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido de TERT inmunogénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 10.
5. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
 - (i) el polipéptido de MUC1 inmunogénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 8;
 - (ii) el polipéptido de MSLN inmunogénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 6; y
 - (iii) el polipéptido de TERT inmunogénico comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 10.
6. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de MUC1 inmunogénico es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 7 o una de sus variantes degeneradas.
7. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de MSLN inmunogénico es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 5 o una de sus variantes degeneradas.
8. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de TERT inmunogénico es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 9 o una de sus variantes degeneradas.
9. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que;
 - (i) la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de MUC1 inmunogénico es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 7 o una de sus variantes degeneradas;
 - (ii) la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de MSLN inmunogénico es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 5 o una de sus variantes degeneradas; y
 - (iii) la secuencia de nucleótidos que codifica el polipéptido de TERT inmunogénico es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 9 o una de sus variantes degeneradas.
10. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NÚM.: 44, 46, 48, 50, 52 o 54.

11. El constructo de múltiples antígenos de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 43, 45, 47, 49, 51 y 53 o una variante degenerada de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NÚM.: 43, 45, 47, 49, 51 o 53.
- 5 12. Un vector que comprende un constructo de múltiples antígenos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
13. Una composición que comprende un constructo de múltiples antígenos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
14. Una composición farmacéutica que comprende: (i) un constructo de múltiples antígenos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y (ii) un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que además comprende un inmunomodulador seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de IDO1, un inhibidor de PD-1, o un inhibidor de PD-L1.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cáncer en un paciente.
- 15 17. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el cáncer sobreexpresa uno o más antígenos asociados con tumores seleccionados de MUC1, MSLN, o TERT.
18. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario o cáncer de páncreas.
- 20 19. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que el cáncer es cáncer de mama triple negativo.
20. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que dicho procedimiento comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un inmunomodulador seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de IDO1, un inhibidor de PD-1 y un inhibidor de PD-L1.