(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 816 630**

(51) Int. CI.:

C07K 14/195 (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2015 PCT/US2015/042684**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16019034**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015 E 15827248 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 3174893**

(54) Título: **Composiciones de flagelina y usos**

(30) Prioridad:

30.07.2014 US 201462031116 P
02.02.2015 US 201562110744 P
17.02.2015 US 201562117366 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2021

(73) Titular/es:

GENOME PROTECTION, INC. (100.0%)
73 High Street
Buffalo, NY 14203, US

(72) Inventor/es:

METT, VADIM

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de flagelina y usos

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos números 62/031.116, presentada el 30 de julio de 2014; 62/110.744, presentada el lunes, 2 de febrero de 2015; y 62/117.366, presentada el 17 de febrero de 2015.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a métodos y composiciones que son útiles para el tratamiento, prevención, y/o diagnóstico, de varias enfermedades, incluyendo el cáncer y las dolencias relacionadas con la radiación.

Descripción del archivo de texto presentado electrónicamente

Una copia en formato legible por ordenador del Listado de secuencias (nombre de archivo: CLE-016PC-SequenceListing.txt; fecha de registro: 28 de julio de 2015; tamaño del archivo: 245 KB).

Antecedentes

Los receptores de tipo Toll (TLR) son glucoproteínas de membrana de tipo I que son receptores clave en la inmunidad innata. Los 10 TLR conocidos en seres humanos reconocen diferentes antígenos microbianos, y cuando se activan por unión al ligando, median en la producción rápida de citocinas y quimiocinas. Además de su papel en la defensa del hospedador, los TLR juegan un papel en la progresión y desarrollo del cáncer y en la protección de las células.

TLR5 se une a la flagelina, una proteína globular que ella misma está dispuesta en un cilindro hueco para formar el filamento en los flagelos bacterianos. La unión de la flagelina a TLR5 inicia una cascada de moléculas pro-inflamatorias, especialmente NF-κB y sus dianas. Los agonistas de TLR5 derivados de la flagelina se han desarrollado como terapias para diversas enfermedades. Sin embargo, estas moléculas pueden sufrir limitaciones específicas, incluyendo, por ejemplo, una unión y señalización insatisfactorias. Además, muchos posibles hospedadores ya producen anticuerpos anti-flagelina que también se dirigen a los derivados del agonista de TLR5, despejando de este modo la terapéutica del cuerpo y limitando su eficacia. Además, como proteínas bacterianas intrínsecamente inmunogénicas, los derivados de la flagelina pueden poseer antigenicidad e inmunogenicidad desventajosas, y, por lo, tanto justifican una mejora.

Sumario de la invención

En consecuencia, la presente invención como se define por las reivindicaciones, proporciona composiciones relacionadas con la flagelina y métodos que superan las limitaciones observadas entre este grupo de biológicos.

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que las construcciones minimizadas de composiciones relacionadas con la flagelina pueden exhibir una inmunogenicidad reducida y mejorar la farmacocinética, al tiempo que conservan la capacidad de activar la señalización de TLR5.

En un aspecto, la invención proporciona una composición relacionada con la flagelina que conserva la capacidad para activar la señalización de TLR5. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina comprende mutaciones que disminuyen la antigenicidad e inmunogenicidad de la construcción. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina no es reconocida por los anticuerpos neutralizantes de flagelina (FliC). Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina activa la señalización de TLR5 a un nivel igual o similar al de una composición relacionada con la flagelina de longitud completa. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina demuestra una farmacocinética mejorada en comparación con una composición relacionada con la flagelina completa. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina demuestra una mayor retención en el hospedador.

En algunas realizaciones de la divulgación, la composición relacionada con la flagelina deriva de CBLB502 (SEQ ID NO: 2). En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina comprende un truncamiento en uno o más dominios. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en un dominio N terminal. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en un dominio ND0. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en el dominio ND0 entero. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en un dominio C terminal. En otra realización más, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en un dominio CD0. En otra realización más, la composición relacionada con la flagelina conserva los aminoácidos 470-485 del dominio CD0. En otra realización adicional de la invención, la composición relacionada con la flagelina es CBLB502-S33 (SEQ ID NO: 17).

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina comprende mutaciones en epítopos reconocidos por anticuerpos neutralizantes anti-CBLB502. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina comprende una o más mutaciones en los epítopos reconocidos por anticuerpos neutralizantes anti-CBLB502 que inhiben la capacidad de los anticuerpos para neutralizar la composición. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina comprende un truncamiento y mutaciones en uno o más epítopos reconocidos por anticuerpos neutralizantes anti-CBLB502. En una realización adicional, las mutaciones comprenden el reemplazo de los restos del epítopo con alanina. En una realización adicional, las mutaciones se seleccionan de una o más de D42A, A45G, N68A, N100A, T102A, S104A, S106A, D107A, S110A, D113A, Q117A, E120A, R124A, N127A, Q128A, F131A, N132A, G133A, Q142A, K144A, D151A, G152A, E153A, T154A, Q439A, N440A, R441A, D443A, S444A, T447A, N448A, N451A, N455A, N457A, R460A, Y468A; A469G; T470A; S473A, y N474Q. En una realización adicional, los epítopos mutados comprenden uno o más de los siguientes restos: E153, S444, T154, N440, Q142, F131, D443, N68, T447, S110, Q117, R124, D113, E120, N127, y Q128. En una realización adicional de la invención, la composición relacionada con la flagelina es CBLB502-S33MX/ "CBLB543" (SEQ ID NO: 150). En otra realización adicional de la divulgación, la composición relacionada con la flagelina es CBLB502-485CT/ "BCLB533" (SEQ ID NO: 71).

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina comprende una etiqueta. Aún en otra realización, la etiqueta está unida al extremo N terminal de la composición relacionada con la flagelina. En otra realización más, la etiqueta está unida al extremo C terminal o a la composición relacionada con la flagelina.

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina comprende un conector flexible. En una realización adicional, el conector peptídico comprende la SEQ ID NO: 16. Aún en otra realización, el conector peptídico comprende la SEQ ID NO: 242.

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina está codificada por una cualquiera de las secuencias de nucleótidos enumeradas en la Tabla 1. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina comprende uno cualquiera de los polipéptidos enumerados en la Tabla 1.

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina activa la señalización de TLR5. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina induce la expresión de NF-κB. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina minimizada induce la expresión de una o más citocinas. Aún en otra realización, las citocinas se seleccionan de IL-6, IL-12, quimioatrayente de queratinocitos (KC), IL-10, G-CSF, MCP-1, TNF-α, MIG, y MIP-2.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto relacionado con la flagelina de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención proporciona un método para estimular la señalización de TLR5 que comprende administrar una composición relacionada con la flagelina de la invención a un sujeto que la necesita. En algunas realizaciones, el sujeto tiene cáncer. En una realización adicional, el tumor expresa TLR5. En una realización adicional, el tumor no expresa TLR5. Aún en otra realización, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de testículos, cáncer del tracto genitourinario, cáncer del sistema linfático, cáncer rectal, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de piel, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células β, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma histiocítico, y linfoma de Burkett, leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome de mielodisplasia, leucemia mieloide, leucemia promielocítica, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwanoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratoactantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides, teratocarcinoma, y cánceres del tracto gastrointestinal o de la cavidad abdominopélvica.

En algunas realizaciones, el sujeto sufre daño inducido por radiación. En una realización adicional, el sujeto se ha sometido a una dosis letal de radiación. Aún en otra realización, el sujeto se está sometiendo a radioterapia. En otra realización, la composición relacionada con la flagelina se administra antes de la exposición a la radiación. En otra realización más, la composición relacionada con la flagelina se administra durante la exposición a la radiación. En otra realización más, la composición relacionada con la flagelina se administra después de la exposición a la radiación.

En algunas realizaciones, el sujeto sufre lesión por reperfusión. En una realización adicional la reperfusión es causada por una lesión. En una realización adicional, la lesión es isquemia o hipoxia. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina se administra antes del suministro de oxígeno. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina se administra durante el suministro de oxígeno. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina se administra después del suministro de oxígeno.

En diversas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina se administra conjuntamente con otros agentes terapéuticos y/o tratamientos. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina se administra conjuntamente con quimioterapia. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina se administra con radioterapia. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina se administra

conjuntamente con un antioxidante. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina se administra conjuntamente con amifostina y/o vitamina E. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina se administra antes de la administración de otros agentes terapéuticos y/o tratamientos. En realizaciones adicionales, la composición relacionada con la flagelina se administra al mismo tiempo que otros agentes terapéuticos y/o tratamientos. Incluso en otras realizaciones adicionales, la composición relacionada con la flagelina se administra después de la administración de otros agentes terapéuticos y/o tratamientos.

En un aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar el cáncer que comprende administrar una composición relacionada con la flagelina de la invención a un sujeto que la necesita.

En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar el daño inducido por la radiación que comprende administrar una composición relacionada con la flagelina de la invención a un sujeto que la necesita.

En un aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar la lesión por reperfusión que comprende administrar una composición relacionada con la flagelina de la invención a un sujeto que la necesita.

Los detalles de la invención se exponen en la siguiente descripción adjunta. Aunque los métodos y los materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación, se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular también incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención.

Breve descripción de las figuras

Las **FIGS. 1A** y **1B** muestran los 13 aminoácidos conservados de la flagelina que pueden ser importantes para la actividad de TLR5. Las **FIGS. 1A** y **1B** muestran una comparación de las secuencias de aminoácidos conservadas (Fig. 1A) y el extremo carboxi (Fig. 1B) de 21 especies de bacterias. Los 13 aminoácidos conservados importantes para la actividad de TLR5 se muestran sombreados. Las secuencias de aminoácidos se identifican por sus números de registro de TrEMBL (primera letra = Q) o Swiss-Prot (primera letra = P).

La **FIG. 2** muestra los primeros datos del análisis de la relación estructura-actividad (SAR) que reflejan la contribución de segmentos individuales y dominios enteros de CBLB502 a la eficacia de la unión y la señalización. Las afinidades relativas de unión y señalización se obtuvieron usando el ensayo bioquímico FP y el ensayo indicador basado en células respectivamente y normalizado para CBLB502. Los análisis se realizaron para una serie de mutaciones dentro de las interfaces de dimerización primarias y secundarias predichas (A), así como para la eliminación de segmentos más grandes o dominios completos D0 o D1 (B) como se muestra esquemáticamente arriba en el gráfico.

La **FIG. 3**muestra las regiones estructurales implicadas en las interacciones entre el ectodominio de TLR5 y el dominio D1 de CBLB502 (FliC). Obsérvese una contribución de los bucles LRR 7 y 9 (característicos de la familia TLR5) a las interacciones primarias de alta afinidad.

FIG. 4, los paneles A-E muestran la eficacia de la señalización de mutantes de CBLB502 en ratones indicadores de luciferasa NF-κB. Las gráficas muestran la actividad luciferasa NF-κB en ratones indicadores tras la administración subcutánea de las construcciones (A) CBLB502, (B) DIM2, (C) DIM 1, (D) PIM, y (E) SY3. La actividad se midió en el hígado de ratón, bazo, intestino grueso y vejiga.

La **FIG. 5** muestra la minimización iterativa de la composición relacionada con la flagelina, CBLB502. Las construcciones S33 y 33ML conservan la actividad de señalización casi completa *in vitro.* El esquema muestra la organización del dominio incluyendo el espaciador y la etiqueta.

FIG. 6 los paneles A y B muestran que una variante minimizada CBLB502-S33 muestra una actividad de señalización sustancialmente superior *in vivo* en comparación con CBLB502. Los ratones indicadores de la luciferasa NF-κB se inyectaron (s.c) con 0,1 µg de CBLB502 (A) o S33 (B) y se tomaron imágenes 3 horas más tarde. Las mediciones en los órganos individuales se ilustran en la **FIG. 4.**

FIG. 7 los paneles A-H muestran que una variante minimizada CBLB502-S33 muestra una actividad sustancialmente mayor *in vivo* en comparación con CBLB502, y el efecto fue particularmente fuerte en la vejiga y en el intestino grueso. La eficacia de la señalización de CBLB502 y CBLB502-S33 en ratones indicadores de luciferasa NF-κB (inyección s.c. a dosis indicadas y la recolección de órganos 3 horas más tarde) se estableció mediante el análisis de la actividad de luciferasa en los órganos recolectados.

FIG. 8 los paneles A y B muestran que una variante minimizada CBLB502-S33 muestra una mayor potencia en la

protección contra la irradiación letal en ratones, en comparación con CBLB502. Panel A. Gráfica de Kaplan-Meyer que muestra la dinámica de supervivencia en ratones C57/BL6 inyectados con CBLB502 o CBLB502-S33, 30 min antes de la irradiación corporal total a 9,5 Gy (en comparación con el vehículo de control. Panel B. Dependencia de la dosis para el % de supervivencia a los 30 días.

La **FIG. 9** muestra que la mayor actividad de señalización y protección radiológica de CBLB502-S33 se correlaciona con una mayor producción de citocinas (análisis FD) en ratones en comparación con CBLB502, incluyendo biomarcadores esencialmente mecánicos G-CSF e IL-6. Los ratones se inyectaron con 1 µg/kg o 2 µg/kg de CBLB502 o S33.

La **FIG. 10** muestra que la variante minimizada CBLB502-S33 presenta una mejor FC (mayores niveles en plasma) en ratones en comparación con CBLB502.

La **FIG. 11** muestra la supresión de la actividad de la luciferasa en lisados de hígado murino como medida de la neutralización *in vivo* de CBLB502 por inyección de antisueros y anticuerpos (neutralizantes y no neutralizantes) en ratones indicadores (3 ratones/grupo). Se administró a los ratones por vía intravenosa PBS, suero humano no neutralizante, suero neutralizante (D15), el anticuerpo monoclonal no neutralizante 7C, o el anticuerpo monoclonal neutralizante 11D. Una hora después, se administró por vía subcutánea la construcción CBLB502. La cantidad de actividad de luciferasa fue medida tres horas después de la administración de CBLB502. Se recogieron muestras de suero murino antes de la administración de CBLB502. Los sueros humanos se diluyeron 10 veces con PBS para las inyecciones. Ambos anticuerpos monoclonales, 7C y 11D se inyectaron a una concentración de 2 mg/ml en PBS.

FIG. 12 los paneles A y B muestran diagramas esquemáticos de las construcciones (A) 445 (SEQ ID NO: 54) y (B) 467 (SEQ ID NO: 62).

FIG. 13 los paneles A-C muestran ejemplos de epítopos estructurales predichos, sin desear quedar ligado a la teoría, usados para el diseño de derivados de CBLB502.

La **FIG. 14** muestra que la construcción CBLB502-33MX demuestra la eliminación sustancial de antigenicidad neutralizante. La gráfica muestra un perfil de CBLB502-33MX frente a CBLB502 y su variante truncada CBLB502-ML sobre un panel de sueros humanos con título apreciable de anticuerpos neutralizantes de CBLB502.

La **FIG. 15** muestra la cuantificación de CBLB502 y CBLB502-33MX en muestras de plasma de ratón. BLQ - por debajo del límite de cuantificación. El Panel A muestra los datos brutos mientras que el panel B muestra una representación gráfica de los datos en el panel A. CBLB502-33MX tiene unas propiedades FC muy similares a las de la CBLB502 parental, es decir, se elimina de la circulación a aproximadamente la misma velocidad.

La **FIG. 16** muestra el perfil de citocinas para el análisis de las propiedades FD de CBLB502-33MX en comparación con las de CBLB502. CBLB502-33MX tiene un perfil FD muy similar al de la CBLB502 parental.

La **FIG. 17** muestra la actividad de luciferasa en órganos de ratones después del tratamiento con CBLB502, CBLB502-S33 y CBLB502-33MX.

La **FIG. 18** muestra las puntuaciones de lesión para un intervalo de dosis de 33MX en comparación con una dosis de CBLB502

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de ciertas mutaciones de la flagelina que mejoran las propiedades farmacológicamente relevantes de estos agentes biológicos y relacionados. Dichas mutaciones producen diversas composiciones relacionadas con la flagelina que, a modo de ejemplo no limitante, tienen la antigenicidad y la inmunogenicidad alteradas con respecto a aquellas sin mutaciones. Las composiciones relacionadas con la flagelina conservan la capacidad de activar la señalización de TLR5 a niveles iguales o similares a, los de una composición relacionada con la flagelina de longitud completa.

Composiciones relacionadas con la flagelina

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que las construcciones minimizadas de composiciones relacionadas con la flagelina pueden exhibir inmunogenicidad reducida mientras conservan la capacidad de activar la señalización de TLR5 a niveles iguales o similares a, los de una composición relacionada con la flagelina de longitud completa. La inmunogenicidad reducida permite que la construcción persista en el hospedador más tiempo que las composiciones relacionadas con flagelina de longitud completa. Es posible eliminar al menos la mitad del segmento endógeno C_D0, dejando solo su mitad N terminal (470-485) protegida con la etiqueta His C terminal y seguir conservando la mayor parte de la capacidad de la molécula para activar la señalización de TLR5. La presencia de la caperuza puede ser esencial para la actividad ya que la variante 33-485 pierde aproximadamente el

90 % de la actividad de señalización. Estas observaciones tomadas en conjunto sugieren que el dominio D_0 tiene solo una contribución menor (si la hay) a las interacciones directas con TLR5, y su papel puede ser limitado al mantener la integridad estructural del dominio D1. Por el contrario, el segmento C_D0 residual (470-485) no se puede eliminar ni sustituir por la mitad C terminal de C_D0 (485-504) u otras secuencias.

En diversas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones relacionadas con la flagelina. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones relacionadas con la flagelina que tienen (1) propiedades farmacológicas mejoradas, incluyendo antigenicidad e inmunogenicidad reducidas, que, por ejemplo, permiten su uso en una amplia variedad de estados patológicos y tipos de pacientes y/o (2) propiedades funcionales mejoradas que, por ejemplo, permiten efectos médicos mejorados.

Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden ser un polipéptido relacionado con la flagelina. Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden proceder de varias fuentes, incluyendo varias especies bacterianas grampositivas y gramnegativas. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina pueden tener una secuencia de aminoácidos que se deriva de cualquiera de las flagelinas de las especies bacterianas que se muestran en la Figura 7 de la Publicación de Patente de EE. UU. N.º 2003/0044429. Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden tener secuencias de nucleótidos relacionadas con aquellas que codifican los polipéptidos de flagelina que se enumeran, en la Figura 7 del documento U.S. 2003/0044429, los cuales están públicamente disponibles de fuentes como la base de datos de Genbank del NCBI.

Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden ser el componente principal del flagelo bacteriano. Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden estar compuestas por uno, o dos, o tres, o cuatro, o cinco, o seis, o siete dominios o fragmentos del mismo (véase, p. ej. la FIG. 10 de la patente de Estados Unidos 8.324.163.). Los dominios pueden seleccionarse de ND0, ND1, ND2, D3, CD2, CD1, y CD0. Los dominios 0 (D0), 1 (D1), y 2 (D2) pueden ser discontinuos y pueden formarse cuando los restos amino terminal y el extremo carboxilo terminal se yuxtaponen mediante la formación de una estructura en horquilla. El amino y carboxilo terminal que comprende los dominios D1 y D2 pueden en su mayor parte estar conservados, mientras que el dominio hipervariable (D3) puede ser muy variable. El dominio D3 no conservado puede estar en la superficie del filamento flagelar y puede contener los principales epítopos antigénicos. La potente actividad proinflamatoria de la flagelina puede residir en las regiones altamente conservadas ND1, ND2, CD1, y CD2.

Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden ser de una especie de Salmonella, ejemplos representativos de las cuales son *S. typhimurium* y *S. dublin* (codificadas por el número de registro M84972 de GenBank). El polipéptido relacionado con la flagelina puede ser un fragmento, variante, análogo, homólogo, o derivado de la flagelina de tipo silvestre (SEQ ID NO: 1), o combinación de los mismos. Un fragmento, variante, análogo, homólogo o derivado de la flagelina puede obtenerse por medio de un diseño racional basado en la estructura del dominio de la flagelina y la estructura conservada reconocida por TLR5.

Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden estar relacionadas con un polipéptido de flagelina de cualquier especie bacteriana grampositiva o gramnegativa incluyendo, pero sin limitación, los polipéptidos de la flagelina divulgados en la Publicación de Patente de EE. UU. 2003/000044429, y los péptidos de la flagelina correspondientes a los números de registro enumerados en los resultados de BLAST mostrados en la Figura 7 (paneles A-F) de la Publicación de Patente de EE. UU. 2003/000044429, o variantes de la misma.

La flagelina y las variantes anteriormente descritas presentan una alta antigenicidad e inmunogenicidad en gran parte, sin desear quedar ligado a la teoría, porque son intrínsecamente proteínas bacterianas inmunogénicas (p. ej. flagelina o "FliC"). Una limitación práctica en las construcciones preexistentes de la flagelina es que muchos sujetos tienen altos títulos de anticuerpos preexistentes capaces de neutralizar la actividad estimulante de TLR5 de estas construcciones. Estos individuos estarían desensibilizados (o serían completamente resistentes) al tratamiento derivado de la flagelina, a veces incluso en el caso de inyecciones únicas y, sin desear quedar ligado a la teoría, más probablemente tras un tratamiento recurrente. Además, el título de dichos anticuerpos preexistentes, incluso si inicialmente están presentes en bajos niveles, pueden aumentar rápidamente por una inyección única derivada de la flagelina, comprometiendo así incluso a un grupo más grande de individuos con el propósito de un régimen de dosis múltiple según lo previsto para aplicaciones médicas. La preexistencia generalizada de anticuerpos anti-FliC (incluyendo Ab neutralizantes) en una población probablemente refleja la exposición permanente de la humanidad a numerosas especies de enterobacterias flageladas (p. ej., *Salmonella spp., E. coli)* que colonizan (e infectan) el cuerpo humano. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina actualmente descritas comprenden alteraciones de epítopos de diferentes anticuerpos que neutralizan la actividad de la flagelina.

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina comprende mutaciones en epítopos reconocidos por anticuerpos neutralizantes anti-CBLB502. La composición relacionada con la flagelina puede comprender una o más mutaciones en los epítopos reconocidos por anticuerpos neutralizantes anti-CBLB502 que inhiben o anulan la capacidad de los anticuerpos para neutralizar la composición. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina comprende un truncamiento y mutaciones en uno o más epítopos. En una realización adicional, las mutaciones comprenden el reemplazo de los restos del epítopo con alanina. En una realización adicional, los epítopos mutados comprenden uno o más de los siguientes restos: E153, S444, T154, N440, Q142, F131, D443, N68, T447,

S110, Q117, R124, D113, E120, N127, y Q128.

Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden comprender inserciones, deleciones, inserciones de transposones, y cambios en uno cualquiera de los dominios D0, D1, D2, y los dominios D3 variables. El dominio D3 puede estar sustituido en parte, o en su totalidad, con un polipéptido bisagra o conector que permite que los dominios D1 y D2 se plieguen adecuadamente de modo que la variante estimule la actividad de TLR5.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al desarrollo de un núcleo funcional mínimo de una flagelina, por ejemplo, eliminando restos respecto a la molécula CBLB502 ya acortada. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al desarrollo de una composición relacionada con la flagelina que tiene una identidad de aminoácidos alterada con respecto al tipo silvestre, que incluye deleciones, adiciones y sustituciones, que proporcionan una actividad mejorada. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina deriva de CBLB502 (SEQ ID NO: 2). En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina comprende un truncamiento en uno o más dominios. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en un dominio N terminal. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en un dominio ND0. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en el dominio ND0 entero. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en un dominio C terminal. En otra realización más, la composición relacionada con la flagelina comprende una deleción en un dominio CD0. En otra realización más, la composición relacionada con la flagelina conserva los aminoácidos 470-485 del dominio CD0. Aún en otra realización, la composición relacionada con la flagelina minimizada es CBLB502-S33 (SEQ ID NO: 17).

Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden comprender al menos 10, 11, 12, o 13 de los 13 aminoácidos conservados en la **FIG. 1A** y la **FIG. 1B** (posiciones 89, 90, 91, 95, 98, 101, 115, 422, 423, 426, 431, 436 y 452). Las composiciones relacionadas con la flagelina pueden ser al menos 30-99 % idénticas a los aminoácidos 1-174 y 418-505 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina tienen propiedades funcionales y farmacológicas mejoradas las cuales, por ejemplo, permiten efectos médicos mejorados. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina tienen una activación de NF-κB y radioprotección mejoradas respecto a CBLB502. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas que conducen a una respuesta farmacodinámica proporcionalmente más fuerte (detectada, por ejemplo, por ensayos de citocinas).

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina tienen propiedades farmacológicas mejoradas, incluyendo antigenicidad e inmunogenicidad reducidas, que, por ejemplo, permiten su uso en una amplia variedad de estados patológicos y tipos de pacientes. Una antigenicidad e inmunogenicidad reducidas amplían las aplicaciones médicas para las que se pueden usar las composiciones relacionadas con la flagelina de la invención, incluyendo, por ejemplo, aplicaciones médicas que requieren administración recurrente. En algunas realizaciones, la disminución de la antigenicidad se traduce en una resistencia mejorada contra la acción neutralizante de los anticuerpos humanos preexistentes (p. ej., anti-flagelina), así como aquellos inducidos en respuesta a la inyección de CBLB502. En realizaciones adicionales, las composiciones relacionadas con la flagelina tienen tiempos de retención más largos *in vivo.* Un tiempo de retención más largo puede permitir que la composición sea efectiva con menos dosis o con dosis más espaciadas.

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina comprende una etiqueta. Aún en otra realización, la etiqueta está unida al extremo N terminal de la composición relacionada con la flagelina. En otra realización más, la etiqueta está unida al extremo C terminal o a la composición relacionada con la flagelina.

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina comprende un conector flexible. En una realización adicional, el conector peptídico comprende la SEQ ID NO: 16. Aún en otra realización, el conector peptídico comprende la SEQ ID NO: 242.

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina comprenden o consisten en cualquiera de los polipéptidos o ácidos nucleicos que codifican dichos polipéptidos enumerados en la Tabla 1. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina está codificada por las secuencias de nucleótidos enumeradas en la Tabla 1. En una realización adicional, la composición relacionada con la flagelina comprende los polipéptidos enumerados en la Tabla 1. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina comprenden o consisten en los polipéptidos codificados por las SEQ ID NOs: 69 o 70. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina comprenden o consisten en los polipéptidos de SEQ ID NO: 71, "CBLB543". En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina comprenden o consisten en los polipéptidos codificados por las SEQ ID NOs: 149 o 151. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina comprenden o consisten en los polipéptidos de SEQ ID NO: 150, "CBLB533". En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina pueden ser al menos 30-99 % idénticas a las secuencias enumeradas en la Tabla 1, por ejemplo, aproximadamente 50 %, o aproximadamente 60 %, o aproximadamente 70 %, o aproximadamente 80 %, o aproximadamente 90 %, o aproximadamente 95 %, o aproximadamente 97 %, o

aproximadamente 98 %, o aproximadamente 99 %, o aproximadamente 100 % idénticas a las secuencias enumeradas en la Tabla 1.

Tabla 1: Composiciones de flagelina ilustrativas

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0001	Tipo silvestre	PRT	Salmonella dublin	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRN ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNG VKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNGPKEATVGDLKSSFKNVTGYDTYAA GADKYRVDINSGAVVTDAAAPDKVYVNAANGQLTTDDAENNTAVDLFKTTKSTAGTAEAKAIAGAIK GGKEGDTFDYKGVTFTIDTKTGDDGNGKVSTTINGEKVTLTVADIATGAADVNAATLQSSKNVYTSV VNGQFTFDDKTKNESAKLSDLEANNAVKGESKITVNGAEYTANATGDKITLAGKTMFIDKTASGVST LINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADY ATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0002	CBLB502	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSS GLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATN GTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL GLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFD SAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0003	Promotor de T7 (directo)	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGG
0004	FliCAA74-80 (directo)	ADN	Secuencia artificial	ATTGCGCAGACCACTGAAGG
0005	Sitio de escisión de trombina	PRT	Secuencia artificial	LVPRGS
0006	Sitio de escisión de enteroquinasa		Secuencia artificial	DDDDK
0007	NS (región radial N terminal; Ser32 - Ala44)	PRT	Secuencia artificial	SSGLRINSAKDDA
0008	CS (región radial C terminal; de Glu464 a A1a469)	PRT	Secuencia artificial	EDADYA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0009	conector	PRT	Secuencia artificial	AASAGAGQGGGGSG
0010	conector	PRT	Secuencia artificial	EGKSSGSGSESKST
0011	conector	PRT	Secuencia artificial	GGGRTSSSAASAGAGQGGGGSG
0012	conector	PRT	Secuencia artificial	GPSG
0013	conector	PRT	Secuencia artificial	GSAGSAAGSGEF
0014	conector	PRT	Secuencia artificial	GSPG
0015	conector	PRT	Secuencia artificial	KESGSVSSEQLAQFRSLD
0016	conector	PRT	Secuencia artificial	SPGISGGGGGILDSMG
0017	**Mutante 33-485** Mutante S33	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQ ASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQT QFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINE DAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEV SNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0018	**Mutante 33-485** Cebador directo CBLB485	ADN	Secuencia artificial	GCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTTGATAATCTGGCGCAGGCTAACCAGG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0019	**Mutante 33-485** secuencia de molde 502	ADN	Secuencia artificial	TCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTT
0020	**Mutante 33-485** Cebador inverso CBLB485	ADN	Secuencia artificial	CCTGGTTAGCCTGCGCCAGATTATCAACCAGCCTGCTGCAGAATCTGC
0021	**Mutante 33-485** Secuencia de ADN del mutante 485 (Promotor de parada de T7)	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGAC TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCT GGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTA ATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGA AGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAAC GGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCG ATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAT CCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTT GGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCA TGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAAT TGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGAT TCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATG CTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTTGATAA
0022	**Mutante 33-485** Mutante 33-485 expresado	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQ
				ASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQT QFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINE DAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEV SNMSKAQILQQAG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0023	**Mutante 45CT** Mutante 506T	PRT	Secuencia artificial	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRN ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNG VKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAA AKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMS KAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDP
0024	**Mutante 45CT** Mutante 506T	ADN	Secuencia artificial	ATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGT CCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGC GGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC GCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGT GTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTA CCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGG AATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCA GCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTC GTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAAC CAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCT AAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACG TCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGG TGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTAAGTCGACAAGCTTGCG
0025	**Mutante 45CT** F45CT directo	ADN	Secuencia artificial	CGAAAGACCATATGGCAGGCCAGGCGATTGC
0026	**Mutante 45CT** R45CT inverso	ADN	Secuencia artificial	CGCAAGCTTGTCGACTTACGGATCCTTATCGTC

ES 2 816 630 T3

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0027	**Mutante 45CT** Secuencia de la construcción 45CT	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAA CTTTAAGAAGGAGATATACATATGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAG GTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCT GAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAAC TCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTT CTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGG TGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGAT GGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAATTCTAGACTCCATGGGTACAT TAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGC ATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATT ACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATG CAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCA GGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCAT CATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGG ATCCGTAAGTCGAC
0028	**Mutante 45CT** Mutante 45CT expresado	PRT	Secuencia artificial	MAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKS IQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSP GISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTV TNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHGMASMT GGQQMGRDLYDDDDKDP

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0029	**Mutante 33GPS** Mutante 33ML expresado	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCGGACCATCAGGTCAGGATGAAATTCAGC AACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCA GGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAA ATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCAC TGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAA CCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGT ATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTG GTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGG TTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0030	**Mutante 33GPS** Mutante 33ML expresado	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIGPSGQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQK IDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSR IEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0031	**Mutante 33GPS** Cebador directo FSY3CT	ADN	Secuencia artificial	GATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAG
0032	**Mutante 33GPS** Cebador inverso RMIMxN	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCCGGGGAATTAACATTGAACCC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0033	**Mutante 33GPS** Secuencia de ADN del mutante 33GPS	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGGACCATCAGGTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCG CGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAG GTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCC TTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATT GTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACC AACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAA CGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGC TAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCAT GGTTAAGTCGAC
0034	**Mutante 33GPS** Mutante 33GPS expresado	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TGPSGEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVN SPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMS KAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0035	**Mutante 33ML** Mutante 33CT (Fijo A)	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNR FDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGS HHHHHHG

ES 2 816 630 T3

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0036	**Mutante 33ML** Mutante 33CT (Fijo A)	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAG ACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGC TTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGC TTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCG AAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTAC TTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCT CATCATCATCATCATCATGGTTAA
0037	**Mutante 33ML** Cebador directo F502ML	ADN	Secuencia artificial	TCTAGACCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG
0038	**Mutante 33ML** Cebador inverso R33CT	ADN	Secuencia artificial	CCAGTCATGTCGACTTAACCATGATGATGATGATGATGAG
0039	**Mutante 33ML** secuencia de molde 502	ADN	Secuencia artificial	CTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGACAAGCTTGCGGCCGCAGAGCTCGC
0040	**Mutante 33ML** Construcción 33ML	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
				GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0041	**Mutante 33ML** Mutante 33ML expresado	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTC TGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCA TCATCATCATGGTTAA
0042	**Mutante 33ML** Mutante 33ML	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0043	**Mutante 37CT** mutante ND0 delta basado en CBLB506T	ADN	Secuencia artificial	ATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGT CCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACGGCGCGAAAGACGATGC GGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAAC GCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGC AGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTAT CCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGT GTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTA CCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGG AATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCA GCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTC GTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAAC CAATCTGAACTCCGCGCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCT AAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACG TCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGG TGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGTAAGTCGACAAGCTTGCG
0044	**Mutante 37CT** mutante ND0 delta basado en CBLB506T	PRT	Secuencia artificial	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINGAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRN ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNG VKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGILDSMGTLINEDAAA AKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMS KAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHGMASMTGGQMGRDLYDDDDKDP
0045	**Mutante 37CT** F37CT directo	ADN	Secuencia artificial	CTCTGGTCATATGATCAACAGCGCGAAAGACGATGC
0046	**Mutante 37CT** R37CT inverso	ADN	Secuencia artificial	TCTAGAGTCGACTATTAAGCCATACCATGATGATGATGAG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0047	**Mutante 37CT** Construcción 37CT	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAA CTTTAAGAAGGAGATATACATATGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTA ACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTAT TGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCT GTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAAC GTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGA CAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATT GATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTG GAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAA CCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATT CAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTA GCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCA GGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCG CGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTTAATAGTCGAC
0048	**Mutante 37CT** Mutante 37CT	PRT	Secuencia artificial	MINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGT NSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGL DGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSA ITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHH HHGMA
0049	**Mutante 445** 502-SY1	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIE RLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSV QATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKID VKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQ NRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0050	**Mutante 445** 502-SY1	ADN	Secuencia artificial	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTC GGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAA CAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAG CGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
				GCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGC GCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTT CAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTC TGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAA CCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGAT GTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGAA TTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCC ACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGCAATTCAA AACCGTTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCC GTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGC TGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA
0051	**Mutante 445** Cebador directo CBLB445	ADN	Secuencia artificial	GGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAAGCCATTACCAACCTTGG
0052	**Mutante 445** Cebador inverso CBLB445	ADN	Secuencia artificial	CCAAGGTTGGTAATGGCTTAATCAAAACGGTTTTGAATTGCC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0053	**Mutante 445** mutante 445	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGAC TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGATG GCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCT CACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGC AGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCT AACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGC GTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCA GGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTT AAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCA TCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAT TTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCC AAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTT CTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTAA
0054	**Mutante 445** mutante 445	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIE RLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSV QATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKID VKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQ NRFD
0055	**Mutante 461** Cebador directo CBLB461	ADN	Secuencia artificial	CAATCTGAACTCCGCGCGTTGACGTATCTAAGATGCTGACTATGC
0056	**Mutante 461** Cebador inverso CBLB461	ADN	Secuencia artificial	GCATAGTCAGCATCTTAGATACGTCAACGCGCGGAGTTCAGATTG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0057	**Mutante 461** Mutante 461	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGAC TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGATG GCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCT CACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGC AGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCT AACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGC GTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCA GGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTT AAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCA TCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAT TTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCC AAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTT CTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAA TCTGAACTCCGCGCGTTGACGTATCTAA
0058	**Mutante 461** Mutante 461	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIE RLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSV QATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKID VKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQ NRFDSAITNLGNTVTNLNSAR
0059	**Mutante 467** Cebador directo CBLB467	ADN	Secuencia artificial	CGTAGCCGTATCGAAGATGCTTAATAGGCAACGGAAGTTTCTAATATG
0060	**Mutante 467** Cebador inverso CBLB467	ADN	Secuencia artificial	CATATTAGAAACTTCCGTTGCCTATTAAGCATCTTCGATACGGCTACG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0061	**Mutante 467** Mutante 467	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGAC TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGATG GCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCT CACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGC AGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCT AACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGC GTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCA GGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTT AAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCA
				TCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAT TTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCC AAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTT CTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAA TCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTTAATAG
0062	**Mutante 467** Mutante 467	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIE RLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSV QATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKID VKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQ NRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0063	**Mutante 470CT** CBLB502	ADN	Secuencia artificial	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTC GGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCT GTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCT GGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTA ATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGA AGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAAC GGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCG ATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAT CCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTT GGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCA TGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAAT TGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGAT TCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATG CTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGT TCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA
0064	**Mutante 470CT** Cebador directo F470CT	ADN	Secuencia artificial	CGATAAGGATCATATGGCACAAGTCATTAATAC
0065	**Mutante 470CT** Cebador inverso R470CT	ADN	Secuencia artificial	AGATCTGTCGACTTAACCATGATGATGATGATGATGAGAACCCCGCGGAACCAGTGCATAGTCAGCA TCTTCGATACG
0066	**Mutante 470CT** Mutante 470CT	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAA TAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATC AACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTC TGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAA TGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCT GATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTA ATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
				TAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGG TTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAA TCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATT GTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACC AACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAC TGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0067	**Mutante 470CT** Mutante 470CT	PRT	Secuencia artificial	MAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRN ANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNG VKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAA AKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYALVPRGSH HHHHHG
0068	**Mutante 485CT** Cebador inverso R485MC	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCGCGGAACCAGACCAGCCTGCTGCAGAATCTGC
0069	**Mutante 485CT** Secuencia de ADN de 485CT	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0070	**Mutante 485CT** Mutante 485CT	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGC GGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0071	**Mutante 485CT** Mutante 485CT	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0072	**Mutante 485D** Molde de ADN para las mutaciones de deleción de la variante del mutante 485CT	ADN	Secuencia artificial	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAA TTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCAATACGGTAACCAAT
0073	**Mutante 485D** Secuencia de PRT para las mutaciones de deleción de la variante del mutante 485CT	PRT	Secuencia artificial	NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITALGNTVTN
0074	**Mutante 485D** Cebador directo F485D	ADN	Secuencia artificial	GTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0075	**Mutante 485D** Cebador inverso R485D	ADN	Secuencia artificial	CAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAATTGCCCCCAGAGAAGAACGAAC
0076	**Mutante 485D** Secuencia de ADN de la construcción 485CT_Delta	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCG AAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCT GGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0077	**Mutante 485D** Mutante 485D (CT_Delta 439-442)	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIDSAITALGNTVTNLNSARSRIEDADYAT EVSNMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0078	**Mutante CGD1** Mutante SY3CT	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0079	**Mutante CGD1** Mutante SY3CT	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYALVPRGSHHHHHHG
0080	**Mutante CGD1** GFPuv4	ADN	Secuencia artificial	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTTA ATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACTTACCCTTAA ATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAACACTTGTCACTACTCTGACGTATGGT GTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCATATGAAACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCG AAGGTTATGTACAGGAACGCACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGACGCGTGCTGAAGT CAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGA AACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAAC AAAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGC AGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTG TCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTG TAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAA
0081	**Mutante CGD1** GFPuv4	PRT	Secuencia artificial	MSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTYG VQCFSRYPDHMKRHDFFKSAMPEGYVQERTISFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDG NILGHKLEYNYNSHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYL STQSALLKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITHGMDELYK
0082	**Mutante CGD1** Mutación GFPuv4 del sitio NdeI wt	ADN	Secuencia artificial	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTTA ATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACTTACCCTTAA ATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAACACTTGTCACTACTCTGACGTATGGT GTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCG AAGGTTATGTACAGGAACGCACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGACGCGTGCTGAAGT CAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGA AACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAAC AAAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGC AGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTG TCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTG TAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAATAA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0083	**Mutante CGD1** Cebador directo FCGFP	ADN	Secuencia artificial	TCTAGACGGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGC
0084	**Mutante CGD1** PRT secuencia GFPuv4 alterada	PRT	Secuencia artificial	NVYIPISGKNGIKANFKIRH
0085	**Mutante CGD1** RCGFP inverso	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCGCGGTTTGTATAGTTCATCCATGCCATGTGTAATCCC
0086	**Mutante CGD1** Secuencia de ADN de la construcción CGD1	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGC TAACTTCAAAAATTCGCCACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAAT ACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCGACACAATCTGCCCTTT TGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTAC ACATGGCATGGATGAACTATACAAACCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0087	**Mutante CGD1** Mutante CGD1 expresado	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCACTGGTTCCGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACA ACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCC TGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAGATCCCAACGAAAAG CGTGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTAT ACAAACCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0088	**Mutante CGD1** Mutante CGD1 expresado	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYALVPPISGKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALLKDPNEK
				RDHMVLLEFVTAAGITHGMDELYKPRGSHHHHHHG
0089	**Mutante CPM194** Mutante CPM194	ADN	Secuencia artificial	ATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTT CTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCT GAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCATCCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAAC AGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGA AATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGAT TCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATC AGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAA CGATGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0090	**Mutante CPM194** Mutante CPM194	PRT	Secuencia artificial	MSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYASPGSGLRIN SAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSD SDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGLVPRGSHHHHHHG
0091	**Mutante CPM194** Mutante CPM194	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAA AGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTT GGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCATCCCCGG GAAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCAC TTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACC ACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCA CTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGA AATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATG AAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTT AAGTCGAC
0092	**Mutante CPM194** Cebador directo FCD1	ADN	Secuencia artificial	TCTAGACATATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG
0093	**Mutante CPM194** Cebador inverso RCD1J	ADN	Secuencia artificial	GCTTCCCGGGGATGCATAGTCAGCATCTTCGATACGGC
0094	**Mutante CPM194** Cebador directo FND1J	ADN	Secuencia artificial	GCATCCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAACAGCG
0095	**Mutante CPM194** Cebador inverso RND1	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCGCGGAACCAGACCATCGTTAGCACCAACCTGGATTTTCATCT

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0096	**Mutante CPM217** Mutante CPM217	ADN	Secuencia artificial	ATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTT CTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCT GAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCATCCCCGGGAAGCGGGTTACGGATCAAC AGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGA CTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGA AATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGAT TCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATC AGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAA CGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTC AATGTTAATCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0097	**Mutante CPM217** Mutante CPM217	PRT	Secuencia artificial	MSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYASPGSGLRIN SAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSD SDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGF NVNLVPRGSHHHHHG
0098	**Mutante CPM217** Mutante CPM217	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAA AGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTT GGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCATCCCCGG GAAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCAC TTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACC ACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCA CTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGA AATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATG AAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAA GCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGG TTAAGTCGAC
0099	**Mutante CPM217** Cebador inverso RCPM217	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCGCGGAACCAGATTAACATTGAACCCATCAAGGCCAAG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0100	**Mutante GD1G** Cebador directo FGFP77	ADN	Secuencia artificial	CCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTTTTC
0101	**Mutante GD1G** Cebador inverso RGFP77	ADN	Secuencia artificial	GAAAAAGTCATGCCGTTTCATGTGATCCGGATAACGGG
0102	**Mutante GD1G** FGFP54	ADN	Secuencia artificial	CTGTTCCATGGCCAACACTTG
0103	**Mutante GD1G** Cebador directo FNGFP	ADN	Secuencia artificial	TCTAGACATATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCC
0104	**Mutante GD1G** secuencia de ADN de GFP alterada	ADN	Secuencia artificial	GGCCTATGCGGCCGCAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAA
0105	**Mutante GD1G** RNGFP inverso	ADN	Secuencia artificial	AGATCTATTAATGCGGCCTGATAGGCCTTGTTTGTCTGCCGTGATGTATACATTGTG
0106	**Mutante GD1G** secuencia PRT de GFP alterada	PRT	Secuencia artificial	SHNVYITADKQGLSGRNM

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0107	**Mutante GD1G** Secuencia de ADN de la construcción GD1G	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGT TGAATTAGATGGTGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACA TACGGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAACACTTG TCACTACTCTGACGTATGGTGTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACACATGAAACGGCATGACTT TTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAAC TACAAGACGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTA TTGATTTTAAAGAAGATGGAAAACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGT ATACATCACGGCAGACAAACAAGGCCTATCAGGCCGCATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCG AAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGG CTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAA CAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGAT CTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTC AATTTAACGGTGTTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGG TGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTT AATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAG TTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGT AACCAATCTGAACTCCGCGCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCCGATCTCA GGTAAGAATGGAATCAAAGCTAACTTCAAAATTCGCCACACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAG CAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCT GTCGACACAATCTGCCCTTTTGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTT GTAACTGCTGCTGGGATTACACATGGCATGGATGAACTATACAAACCGCGGGGTTCTCATCATCATC ATCATCATGGTTAAGTCCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0108	**Mutante GD1G** Mutante GD1G expresado	ADN	Secuencia artificial	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTTA ATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACTTACCCTTAA ATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAACACTTGTCACTACTCTGACGTATGGT GTTCAATGCTTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCG AAGGTTATGTACAGGAACGCACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGACGCGTGCTGAAGT CAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGA AACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAAC AAGGCCTATCAGGCCGCATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACACCTGCAGCGTGTGC
				GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCCGATCTCAGGTAAGAATGGAATCAAAGC TAACTTCAAAATTCGCCACACAACATTGAAGATGGATCCGTTCAACTAGCAGACCATTATCAACAAAAT ACTCCAATTGGCGATGGCCCTGTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCGACACAATCTGCCCTTT TGAAAGATCCCAACGAAAAGCGTGACCACATGGTCCTTCTTGAGTTTGTAACTGCTGCTGGGATTAC ACATGGCATGGATGAACTATACAAACCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAA
0109	**Mutante GD1G** Mutante GD1G expresado	PRT	Secuencia artificial	MSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTYG VQCFSRYPDHMKRHDFFKSAMPEGYVQERTISFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDG NILGHKLEYNYNSHNVYITADKQGLSGRIMSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAND GISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKV LSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGA IQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYALVPPISGKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQN TPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALLKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITHGMDELYKPRGSHHHHHG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0110	**Mutante MF227C** molde de 470CT mutante	ADN	Secuencia artificial	CTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTACATTAA TCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG
0111	**Mutante MF227C** molde de 470CT mutante	PRT	Secuencia artificial	LGLDGFNVNSPGISGGGGGITLINEDAAAAKKSTANPLASI
0112	**Mutante MF227C** Cebador inverso R2YY	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCGCGGAACCAGTAAAGAGAGGACGTTTGCGGAACCTGGTTTGCATAGTCAGCATCTTCG ATACG
0113	**Mutante MF227C** Secuencia de ADN del mutante MF227C	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCC GCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0114	**Mutante MF227C** Mutante MF227C	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATC ATCATCATGGTTAA
0115	**Mutante MF227C** Mutante MF227C	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0116	**Mutante MF227N** Cebador inverso RMF227N	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCCGGGGAACCATCGTTAGCACCAACCTGGATTTTC
0117	**Mutante MF227N** Secuencia de ADN del mutante MF227N	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTTCCCCGGGAAGTACCGCTA ACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAAT TCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGT AGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGC AGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCC GCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0118	**Mutante MF227N** mutante MF227N	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGAT TCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAG CCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGA CTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTG
				GCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATC ATCATCATGGTTAA
0119	**Mutante MF227N** mutante MF227N	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGSPGSTANPLASID SALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVL AQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0120	**Mutante MF233** Cebador inverso RMF233	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCGCGGAACCAGCAGGTTATTCTGGGTCAACAGCGACAGGCTGTTTGTATTAATGACTTGT GCATAGTCAGCATCTTCGATACG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0121	**Mutante MF233** Secuencia de ADN de la construcción MF233	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCA GAATAACCTGCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0122	**Mutante MF233** MF233	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGCTGGTTCCGC GGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0123	**Mutante MF233** MF233	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYAQVINTNSLSLLTQNNLLVPRGSHHHHHG
0124	**Mutante MF471** Cebador directo F471-77	ADN	Secuencia artificial	GCTGACTATGCAACGGCAGTTTCTGCTATGTCTGCAGCGCAGATTCTGC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0125	**Mutante MF471** Cebador inverso R471-77	ADN	Secuencia artificial	GCAGAATCTGCGCTGCAGACATAGCAGAAACTGCCGTTGCATAGTCAGC
0126	**Mutante MF471** Secuencia de ADN de la construcción MF471	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGCAGTTTCTGCTATGTCTGCAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0127	**Mutante MF471** MF471	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAACGGCAGTTTCTGCTATGTCTGCAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGC GGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAA
0128	**Mutante MF471** MF471	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATAVSAMSAAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0129	**Mutante MF479** Cebador directo F479-83	ADN	Secuencia artificial	GTTTCTAATATGTCTAAAGCGGCGATTCTGGGAGCGGCTGGTCTGGTTCCGCGG
0130	**Mutante MF479** Cebador inverso R479-83	ADN	Secuencia artificial	CCGCGGAACCAGACCAGCCGCTCCCAGAATCGCCGCTTTAGACATATTAGAAAC
0131	**Mutante MF479** Secuencia de ADN de la construcción MF479	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC
				GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGGCGATTCTGGG AGCGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0132	**Mutante MF479** Mutante MF479	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGGCGATTCTGGGAGCGGCTGGTCTGGTTCCGC GGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0133	**Mutante MF479** Mutante MF479	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAAILGAAGLVPRGSHHHHHHG
0134	**Mutante N45** Cebador directo N45 F	ADN	Secuencia artificial	TCTAGAGGATCCGGCAGGCCAGGCG
0135	**Mutante N45** R502D0 inverso	ADN	Secuencia artificial	CGCAAGCTTGTCGACTTAACGC
0136	**Mutante N45** Secuencia de ADN del mutante N45	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGAC TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGGCA GGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTA ACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCG TGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAG GATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTA AAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCAT CGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATT TCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCA AGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTC TTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAAT CTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAG CGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCT CTCTTTACTGCGTTAAGTCGACAAGCTTGCGG
0137	**Mutante N45** Mutante N45	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIA QTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDN QMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANP LASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEVSNMSKAQILQQA GTSVLAQANQVPQNVLSLLR

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0138	**Mutante NGD1** Secuencia de ADN de la construcción NGD1	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGT TGAATTAGATGGTGATGTTAATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACA TACGGAAAACTTACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAACACTTG TCACTACTCTGACGTATGGTGTTCAATGCTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTT TTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAACGCACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAAC TACAAGACGCGTGCTGAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAAGGTA TTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGT ATACATCACGGCAGACAAACAAGGCCTATCAGGCCGCATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCG AAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGG CTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAA CAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGAT CTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTC AATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGG TGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTT AATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAG TTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGT AACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCGGGGTTCT CATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0139	**Mutante NGD1** Mutante SY3-GFP expresado	ADN	Secuencia artificial	ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATTCTTGTTGAATTAGATGGTGATGTTA ATGGGCACAAATTTTCTGTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACTTACCCTTAA ATTTATTTGCACTACTGGAAAACTACCTGTTCCATGGCCAACACTTGTCACTACTCTGACGTATGGT GTTCAATGCTTTCCCGTTATCCGGATCACATGAAACGGCATGACTTTTTCAAGAGTGCCATGCCCG AAGGTTATGTACAGGAACGCACTATATCTTTCAAAGATGACGGGAACTACAAGACGCGTGCTGAAGT CAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATCGTATCGAGTTAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGA AACATTCTCGGACACAAACTCGAGTACAACTATAACTCACACAATGTATACATCACGGCAGACAAAC AAGGCCTATCAGGCCGCATTATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACCTGCAGCGTGTGC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
				GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGG TTAA
0140	**Mutante NGD1** Mutante SY3-GFP expresado/Mutante NGD1	PRT	Secuencia artificial	MSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTYG VQCFSRYPDHMKRHDFFKSAMPEGYVQERTISFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDG NILGHKLEYNYNSHNVYITADKQGLSGRIMSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAND GISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKV LSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGA IQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYALVPRGSHHHHHG
0141	**Mutante S33** F502 S33 directo	ADN	Secuencia artificial	TCTAGAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0142	**Mutante S33** Secuencia de ADN del mutante S33	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGAC TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCT GGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTA ATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGA AGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAAC GGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCG ATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAT CCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTT GGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCA TGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAAT TGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGAT TCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATG CTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGT TCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAAGTCGAC
0143	**Mutante S33** Mutante S33	ADN	Secuencia artificial	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTC GGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGC GAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAG GCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCA ACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGA TCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACT CAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATG GTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGT TAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAA GACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAG TGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGG CAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTT TCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGG TTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA

ES 2 816 630 T3

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0144	**Mutante S33** Mutante S33	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQ ASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQT QFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINE DAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEV SNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0145	**Mutante SY3CT** Cebador inverso RSY3CT	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCCGCGGAACCAGTGCATAGTCAGCATCTTCGATACGGC
0146	**Mutante SY3CT** Secuencia de ADN de la construcción SY3CT	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGG TTAAGTCGAC
0147	**Mutante SY3CT** Mutante SY3CT expresado	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0148	**Mutante SY3CT** Mutante SY3CT expresado	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYALVPRGSHHHHHHG
0149	**Mutante 33MX** Mutante 33MX	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCAAT GGCAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTC TGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCA TCATCATCATGGTTAA
0150	**Mutante 33MX** Mutante 33MX	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TAGANADAALKAIQAEIQQRLEEIDRVSQQTQAAAVKVLSQDNAMAIQVGANDGAAITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSQMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0151	**Mutante 33MX** Secuencia de ADN de 33MX	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGCGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0152	**Mutante 485MX** Secuencia de ADN de la construcción 485MX	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACGCAATGGCAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTCTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0153	**Mutante 485MX** Construcción 485MX	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAAGCTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCAAT GGCAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTCTGGTTCCGC GGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAA
0154	**Mutante 485MX** Construcción 485MX	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TAGANADAALKAIQAEIQQRLEEIDRVSQQTQAAAVKVLSQDNAMAIQVGANDGAAITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSQMSKAQILQQAGLVPRGSHHHHHHG
0155	**Mutante MIM4** Variante CBLB502	ADN	Secuencia artificial	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTC GGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCATTAATACAAACAGCCTGTCGCT GTTGACCCAGAATAACCTGCAGAAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCCGCTATTGAGCGTCTGTCCTCT GGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTA ATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGA AGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTCAA GGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCG ATCGCGTTTCTCAGCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAAT CCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTT GGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCA TGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAAT TGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGTTTTGAT TCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATG CTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGT TCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0156	**Mutante MIM4** Diseño de cebadores (para la deleción del aa Gln439; Asn440; Arg441; Phe442):	ADN	Secuencia artificial	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAA TTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCG TAGCGCTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATG
0157	**Mutante MIM4** Diseño de cebadores (para la deleción del aa Gln439; Asn440; Arg441; Phe442):	PRT	Secuencia artificial	NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITALGATVTALASARSAIEDADYATEVSNM
0158	**Mutante MIM4** Cebador directo MIM4	ADN	Secuencia artificial	GCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGG
0159	**Mutante MIM4** Cebador inverso MIM4	ADN	Secuencia artificial	CCAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAATTGCCCCCAGAGAAGAACGAACTGC

ES 2 816 630 T3

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0160	**Mutante MIM4** MIM4	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAA CTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGA CTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCAT TAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCC GCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGA TTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCAT TTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAG TTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTC AGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAA AAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTG GTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTAC CGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGG GCAATTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGGCTAGCCGTA TCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGG TACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAA
0161	**Mutante MIM4** MIM4	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSS GLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATN GTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL GLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIDSAIT ALGATVTALASAASRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0162	**Mutante MIM5** Diseño de cebadores (mutaciones Gln439Ala; Asn440Lys; Arg441Ala):	ADN	Secuencia artificial	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAA TTGCAAAGGCTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCG TAGCGCTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0163	**Mutante MIM5** Diseño de cebadores (mutaciones Gln439Ala; Asn440Lys; Arg441Ala):	PRT	Secuencia artificial	NPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIAKAFDSAITALGATVTALASARSAIEDADYATEVSNM
0164	**Mutante MIM5** Cebador directo MIM5	ADN	Secuencia artificial	CGTTCTTCTCTGGGGGCAATTGCAAAGGCTTTTGATTCAGCCATTACCGC
0165	**Mutante MIM5** Cebador inverso MIM5	ADN	Secuencia artificial	GCGGTAATGGCTGAATCAAAAGCCTTTGCAATTGCCCCCAGAGAAGAACG
0166	**Mutante MIM5** MIM5	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAAATAATTTTGTTTAA CTTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGA CTGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACGATGACGATAAGGATCCGATGGCACAAGTCAT TAATACAAACAGCCTGTCGCTGTTGACCCAGAATAACCTGAACAAATCTCAGTCCTCACTGAGTTCC GCTATTGAGCGTCTGTCCTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGA TTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCAT TTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAG TTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTC AGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTC TCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAA AAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTG GTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTAC CGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGG GCAATTGCAAAGGCTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGGCCTCCG CGGCTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCT GCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTG CGTTAA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0167	**Mutante MIM5** MIM5	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDPMAQVINTNSLSLLTQNNLNKSQSSLSSAIERLSS GLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATN GTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVKSL GLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINEDAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIAKAFD SAITALGATVTAIASAASRIEDADYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR
0168	**Mutante MIMX** Mutante 33MIMX	ADN	Secuencia artificial	ATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTC GGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCTGGTCTGCGTATCAACAGCGC GAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAG GCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCA ACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGA
				TCTGAAATCTATCCAGGATGAAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACT CAAGCTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCAATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATG GTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGT TAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCATGGGTACATTAATCAATGAA GACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAG TGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAGCTCGTTTTGCCGCGGCCATTGCTAACCTTGG CAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTT TCTAATATGTCTAAAGCCGCAGATTCTGCAGGCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGG TTCCGCAAAACGTCCTCTCTTACTGCGTTAA
0169	**Mutante MIMX** MIMx	PRT	Secuencia artificial	MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDLVPRGSAKDPSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQ ASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQATNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQT QANGVKVLSQDNAMKIQVGANDGAAITIDLQKIDVKSLGLDGFNVNSPGISGGGGGILDSMGTLINE DAAAAKKSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQARFAAAIANLGNTVTNLNSARSRIEDADYATEV SNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLR

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0170	**Mutante MIMX** Secuencia de ADN de 33MIMx	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTATGGCTAGCATGAC TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCTGTACGACCTGGTTCCGCGCGGTAGCGCGAAGGATCCGTCT GGTCTGCGTATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTA ATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGACGGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGA AGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAAC GGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCG ATCGCGTTTCTAATCAGACTCAAGCTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCAATGAAAAT CCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTT GGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAATTTCCGGTGGTGGTGGTGGAATTCTAGACTCCA TGGGTACATTAATCAATGAAGACGCTGCCGCAGCCAAGAAAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAAT TGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAGCTCGTTTTGCC GCGGCCATTGCTAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATG CTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGT TCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTTAAGTCGAC
0171	**Mutante MIXC** Cebador inverso RMIXC	ADN	Secuencia artificial	AGATCTGTCGACTTAACCATGATGATGATGATGATGAGAACCCCGCGGAACCAGTAAAGAGAGGACG TTTTGCGGAACC
0172	**Mutante MIXC** Secuencia de ADN de MIXC	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAGCTCGTTTTGCCGCGGCCATTGCTAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0173	**Mutante MIXC** MIXC	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQARFAAAIANLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHG
0174	**Mutante MIXN** Cebador directo FMIMxN	ADN	Secuencia artificial	AGATCTCATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGC
0175	**Mutante MIXN** Secuencia de ADN de MIX.N	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTGCAGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAAGCTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACGCAATGAAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGCCGCTATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0176	**Mutante MIXN** Mutante MIX.N expresado	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNAADGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQANGVKVLSQDNAMKIQVGANDGAAITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0177	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** 502 Mutantes MIM1; parte C terminal MIM2 y MIM3 de CBLB502	ADN	Secuencia artificial	AACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAA TTCAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCG TAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTCAAATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAG CAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGCGTT AA
0178	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Diseño de cebadores (mutante MIM1)	ADN	Secuencia artificial	ATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGAT
0179	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Diseño de cebadores (mutante MIM1)	PRT	Secuencia artificial	ITNLGNTVTNLNSARSRIED
0180	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Cebador directo 455-57	ADN	Secuencia artificial	CCTTGGCAATACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCGTAGCCGTATC
0181	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Cebador inverso 455-57	ADN	Secuencia artificial	GATACGGCTACGCGCGGAGGCCAGAGCGGTTACCGTATTGCCAAGG
0182	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Diseño de cebadores (mutante MIM2_MIM1 más R460A)	ADN	Secuencia artificial	ACGGTAACCGCTCTGGCCTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAA

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0183	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Diseño de cebadores (mutante MIM2_MIM1 más R460A)	PRT	Secuencia artificial	TVTALASARSRIEDADYATE
0184	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Cebador directo 460	ADN	Secuencia artificial	GCTCTGGCCTCCGCGGCTAGCCGTATCGAAGATG
0185	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Cebador inverso 460	ADN	Secuencia artificial	CATCTTCGATACGGCTAGCCGCGGAGGCCAGAGC
0186	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Diseño de cebadores (mutante MIM3 MIM2 más N448A; N451A)	ADN	Secuencia artificial	CAAAACCGTTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCGCTCTGGCCTCC
0187	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Diseño de cebadores (mutante MIM3_MIM2 más N448A; N451A)	PRT	Secuencia artificial	QNRFDSAITNLGNTVTALAS
0188	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Cebador directo 448-51	ADN	Secuencia artificial	GTTTTGATTCAGCCATTACCGCCCTTGGCGCTACGGTAACCGCTCTGG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0189	**Mutantes MIM1; MIM2 y MIM3** Cebador inverso 448-51	ADN	Secuencia artificial	CCAGAGCGGTTACCGTAGCGCCAAGGGCGGTAATGGCTGAATCAAAAC
0190	**Mutante ME42** Cebador directo ME42	ADN	Secuencia artificial	CAACAGC GC GAAAGC C GAT GC GGGAGGC CAGGCGATTGC
0191	**Mutante ME42** Cebador inverso ME42	ADN	Secuencia artificial	GCAATCGCCTGGCCTCCCGCATCGGCTTTCGCGCTGTTG
0192	**Mutante ME42** Secuencia de la construcción ME42	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGCCGATGCGGGAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0193	**Mutante ME42** Mutante ME42	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKADAGGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0194	**Mutante ME110** Cebador directo ME100	ADN	Secuencia artificial	GTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATCTG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0195	**Mutante ME110** Cebador inverso ME100	ADN	Secuencia artificial	CAGATCGGAATCAGAGTTAGCCCCGGCAGTGGCCTGAACAGAC
0196	**Mutante ME110** Secuencia de la construcción ME100	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0197	**Mutante ME110** Mutante ME110	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TAGANSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0198	**Mutante ME100/110** Cebador directo ME110	ADN	Secuencia artificial	CTGATTCCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTC
0199	**Mutante ME100/110** Cebador inverso ME110	ADN	Secuencia artificial	GACGTTGCTGAATTTCAGCCTGGATAGCTTTCAGATCGGAATCAG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0200	**Mutante ME100/110** Secuencia de la construcción ME100/110	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA
				GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0201	**Mutante ME104N** Mutante intermedio ME100/110	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTGCCGGGGCTAACTCTGATTCCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTC TGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCA TCATCATCATGGTTAA
0202	**Mutante ME100/110** Mutante ME110/110	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TAGANSDSDLKAIQAEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0203	**Mutante ME104** Cebador directo ME104	ADN	Secuencia artificial	GCCACTAACGGGACTAACGCTGATGCCGCTCTGAAATCTATCCAG
0204	**Mutante ME104** Cebador inverso ME104	ADN	Secuencia artificial	CTGGATAGATTTCAGAGCGGCATCAGCGTTAGTCCCGTTAGTGGC
0205	**Mutante ME104** Secuencia de la construcción ME104	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACGCTGATGCCGCTCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0206	**Mutante ME104** Mutante ME104	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNADAALKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0207	**Mutante ME104N** Cebador FME104New	ADN	Secuencia artificial	GCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAG
0208	**Mutante ME104N** Cebador RME104New	ADN	Secuencia artificial	CTGGATAGCTTTCAGAGCGGCATCAGCGTTAGCCCCGGCAGTGGC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0209	**Mutante ME104N** Secuencia de la construcción ME104New	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTGCCGGGGCTAACGCTGATGCCGCTCTGAAAGCTATCCAGGCTGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0210	**Mutante ME104N** Mutante ME104N	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TAGANADAALKAIQAEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0211	**Mutante ME110** Secuencia de la construcción ME110	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACCGGATCAACACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAAGCTATCCAGGCTGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0212	**Mutante ME110** Mutante ME110	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKAIQAEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHG
0213	**Mutante ME117** Cebador directo ME117	ADN	Secuencia artificial	CTATCCAGGATGAAATTCAGGCACGTCTGGCAGAAATCGATCGCG
0214	**Mutante ME117** Cebador inverso ME117	ADN	Secuencia artificial	CGCGATCGATTTCTGCCAGACGTGCCTGAATTTCATCCTGGATAG
0215	**Mutante ME117** Secuencia de la construcción 33ML (¿debería ser ME117?)	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGGCACGTCTGGCAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0216	**Mutante ME117** Mutante ME117	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQARLAEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0217	**Mutante ME124** Cebador directo ME104	ADN	Secuencia artificial	GGAAGAAATCGATGCCGTTTCTGCTGCGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTC
0218	**Mutante ME124** Cebador inverso ME104	ADN	Secuencia artificial	GAGACAGGACTTTAACACCGTTAAATTGAGTCGCAGCAGAAACGGCATCGATTTCTTCC
0219	**Mutante ME124** Secuencia de la construcción ME124	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTGCTGCGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA
				ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0220	**Mutante ME124** Mutante ME124	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDAVSAATQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHG
0221	**Mutante ME124P** Cebador directo ME124P	ADN	Secuencia artificial	CAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0222	**Mutante ME124P** Cebador inverso ME124P	ADN	Secuencia artificial	CCGTTAAATTGAGTCTGATTAGAAACGGCATCGATTTCTTCCAGACGTTGCTG
0223	**Mutante ME124** Mutante ME124P expresado	ADN	Secuencia artificial	ATGAGCGGGTTACGCATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCAGGCGATTGCTAACCGCTTCA CTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGCAACGGCATTTCTATTGCGCAGAC CACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGCGTGAGTTGTCTGTTCAGGCC ACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGAAATTCAGCAACGTCTGGAAG AAATCGATGCCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACCAGAT GAAAATCCAGGTTGCTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATCTGCAAAAAATTGATGTGAAA AGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGCTAACCCACTGGCTTCAATTG ATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCAATTCAAAACCGCTTTGATTC AGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGCGTAGCCGTATCGAAGATGCT GACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCAGCAGGCTGGTACTTCCGTTC TGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTTCCGCGGGGTTCTCATCATCA TCATCATCATGGTTAA
0224	**Mutante ME124P** ME124P	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATGCCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAACATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0225	**Mutante ME124P** ME124P	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDAVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0226	**Mutante ME132** Cebador directo ME132	ADN	Secuencia artificial	CGTTTCTAATCAGACTCAATTTGCCGCTGTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACC
0227	**Mutante ME132** Cebador inverso ME132	ADN	Secuencia artificial	GGTTGTCCTGAGACAGGACTTTAACAGCGGCAAATTGAGTCTGATTAGAAACG
0228	**Mutante ME132** Secuencia de la construcción ME132	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTGCCGCTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0229	**Mutante ME132** Mutante ME117 (¿ME132?)	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFAAVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0230	**Mutante ME142** Cebador directo ME142	ADN	Secuencia artificial	GTTAAAGTCCTGTCTCAGGACAACGCGATGGCAATCCAGGTTGGTGCTAACG
0231	**Mutante ME142** Cebador inverso ME142	ADN	Secuencia artificial	CGTTAGCACCAACCTGGATTGCCATCGCGTTGTCCTGAGACAGGACTTTAAC
0232	**Mutante ME142** Secuencia de la construcción ME142	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACAACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC
				CTGTCTCAGGACAACGCGATGGCAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0233	**Mutante ME142** Mutante ME142	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNAMAIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0234	**Mutante ME150** Cebador directo ME150	ADN	Secuencia artificial	GATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAGCGCTGCTGAAACCATTACCATCGATCTGC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0235	**Mutante ME150** Cebador inverso ME150	ADN	Secuencia artificial	GCAGATCGATGGTAATGGTTTCAGCAGCGCTAGCACCAACCTGGATTTTCATC
0236	**Mutante ME150** Secuencia de la construcción ME150	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAGCGCTGCTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACTATGCAACGGAAGTTTCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0237	**Mutante ME150** Mutante ME150	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGASAAETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DYATEVSNMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHG
0238	**Mutante ME468** Cebador directo ME468	ADN	Secuencia artificial	GCCGTATCGAAGATGCTGACGCTGGAGCGGAAGTTGCTAATATGTCTAAAGCGCAG
0239	**Mutante ME468** Cebador inverso ME468	ADN	Secuencia artificial	CTGCGCTTTAGACATATTAGCAACTTCCGCTCCAGCGTCAGCATCTTCGATACGGC

(continuación)

SEQ ID	Nombre de la construcción	ADN/PRT	Especie	Secuencia
0240	**Mutante ME468** Secuencia de la construcción ME468	ADN	Secuencia artificial	TAATACGACTCACTATAGGGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCCCCTCTAGAATAATTTTGTTTAAC TTTAAGAAGGAGATATACATATGAGCGGGTTACGGATCAACAGCGCGAAAGACGATGCGGCAGGCCA GGCGATTGCTAACCGCTTCACTTCTAATATCAAAGGTCTGACTCAGGCTTCCCGTAACGCTAACGAC GGCATTTCTATTGCGCAGACCACTGAAGGTGCGCTGAATGAAATCAACACAACCTGCAGCGTGTGC GTGAGTTGTCTGTTCAGGCCACTAACGGGACTAACTCTGATTCCGATCTGAAATCTATCCAGGATGA AATTCAGCAACGTCTGGAAGAAATCGATCGCGTTTCTAATCAGACTCAATTTAACGGTGTTAAAGTC CTGTCTCAGGACAACCAGATGAAAATCCAGGTTGGTGCTAACGATGGTGAAACCATTACCATCGATC TGCAAAAAATTGATGTGAAAAGCCTTGGCCTTGATGGGTTCAATGTTAATTCCCCGGGAAGTACCGC TAACCCACTGGCTTCAATTGATTCTGCATTGTCAAAAGTGGACGCAGTTCGTTCTTCTCTGGGGGCA ATTCAAAACCGCTTTGATTCAGCCATTACCAACCTTGGCAATACGGTAACCAATCTGAACTCCGCGC GTAGCCGTATCGAAGATGCTGACGCTGGAGCGGAAGTTGCTAATATGTCTAAAGCGCAGATTCTGCA GCAGGCTGGTACTTCCGTTCTGGCGCAGGCTAACCAGGTTCCGCAAAACGTCCTCTCTTTACTGGTT CCGCGGGGTTCTCATCATCATCATCATGGTTAAGTCGAC
0241	**Mutante ME468** Mutante ME468	PRT	Secuencia artificial	MSGLRINSAKDDAAGQAIANRFTSNIKGLTQASRNANDGISIAQTTEGALNEINNNLQRVRELSVQA TNGTNSDSDLKSIQDEIQQRLEEIDRVSNQTQFNGVKVLSQDNQMKIQVGANDGETITIDLQKIDVK SLGLDGFNVNSPGSTANPLASIDSALSKVDAVRSSLGAIQNRFDSAITNLGNTVTNLNSARSRIEDA DAGAEVANMSKAQILQQAGTSVLAQANQVPQNVLSLLVPRGSHHHHHHG
0242	Conector	PRT	Secuencia artificial	SPG

Usos de las composiciones relacionadas con la flagelina

La familia TLR está compuesta por al menos 10 miembros y es esencial para la defensa inmunitaria innata contra los patógenos. El sistema inmunitario innato reconoce los patrones moleculares conservados asociados a patógenos (PAMP). TLR puede reconocer una estructura conservada que es particular de la flagelina bacteriana que puede estar compuesta por un gran grupo de restos que son algo permisivos en cuanto a la variación en el contenido de aminoácidos. Smith *et al.*, Nat. Immunol. 4:1247-53 (2003) han identificado 13 aminoácidos conservados en la flagelina que forman parte de la estructura conservada reconocida por TLR5. Los 13 aminoácidos conservados de la flagelina que pueden ser importantes para la actividad de TLR5 se muestran en las **FIGS. 1A** y **1B**.

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina activa la señalización de TLR5. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina activa TLR5 a los mismos niveles, o a niveles similares que, CBLB502. La activación de TLR5 induce la expresión del factor nuclear NF-κB, lo que a su vez activa numerosas citocinas relacionadas con la inflamación. En realizaciones adicionales, las composiciones relacionadas con la flagelina inducen la expresión de citocinas proinflamatorias. En realizaciones adicionales, las composiciones relacionadas con la flagelina inducen la expresión de moléculas antiinflamatorias. En otra realización, las composiciones relacionadas con la flagelina inducen la expresión de moléculas anti-apoptóticas. Aún en otra realización, las composiciones relacionadas con la flagelina inducen la expresión de moléculas antibacterianas. Las dianas de NF-κB, incluyen, pero sin limitación, IL-β, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-18, G-CSF, TNFSF13B, quimioatrayente de queratinocitos (KC), BLIMP1/PRDM1, CCL5, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL22, CCL23, CXCL1, CCL28, CXCL11, CXCL10, CXCL3, CXCL1, GRO-beta, GRO-gamma, CXCL1, ICOS, IFNG, IL-1A, IL-1B, IL1RN, IL-2, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-12B, IL-12A, IL-13, IL-15, IL-17, IL-23A, IL-27, EBI3, IFNB1, CXCL5, KC, IiGp1, CXCL5, CXCL6, LTA, LTB, CCL2, CXCL9, MCP-1/JE, CCL3, CCL4, CXCL3, CCL20, CXCL10, CXCL5, CCL5, CCL1, TNFbeta, TNFSF10, TFF3, TNFSF15, CD86, componente del complemento 8a, CCL27, defensina-β3, MIG, MIP-2, y/o NOD2/CARD15.

En algunas realizaciones, la activación de la señalización de TLR5 puede regular la función inmunitaria de los linfocitos T $CD4^+$ aumentando la generación de linfocitos T reguladores (T_{regs}), disminuyendo la activación de ERK1/2 inducida por LPS, y/o activando los linfocitos T citolíticos naturales (NK).

Enfermedades y métodos de tratamiento/prevención

En diversas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) y los métodos descritos en el presente documento son aplicables a diversos estados patológicos. En un aspecto, la invención proporciona un método para estimular la señalización de TLR5 que comprende administrar una composición relacionada con la flagelina de la invención a un sujeto que la necesita. La activación de la señalización de TLR5 puede tener diversas aplicaciones terapéuticas, incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento del cáncer, la protección del daño inducido por radiación o inducido por reperfusión, actuando como adyuvantes en vacunas, o protegiendo a las células de compuestos citotóxicos.

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina de la invención, o fragmentos de las mismas pueden proporcionarse como adyuvantes de vacunas virales. En una realización, las composiciones relacionadas con la flagelina o fragmentos de las mismas pueden administrarse junto con una vacuna o antígeno contra la gripe para provocar una mayor respuesta inmunitaria del hospedador a los antígenos de la gripe. Aún en otra realización, las composiciones relacionadas con la flagelina de la invención, o fragmentos de las mismas pueden proporcionarse como adyuvantes de vacunas contra parásitos. En una realización, las composiciones relacionadas con la flagelina o fragmentos de las mismas pueden administrarse junto con una vacuna o antígeno contra *Plasmodium* para provocar una mayor respuesta inmunitaria del hospedador al antígeno de *Plasmodium*.

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina o de la invención pueden administrarse para proteger a las células de condiciones tóxicas. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina pueden evitar la lesión mediada por Fas en las células. Las composiciones relacionadas con la flagelina de la invención pueden provocar una disminución de las enzimas hepáticas en la sangre periférica y la activación de las caspasas.

Cánceres

En diversas realizaciones, la presente divulgación se refiere a cánceres y/o tumores; por ejemplo, el tratamiento o prevención de cánceres y/o tumores. Como se usa en el presente documento, "cáncer" o "tumor" se refiere a un crecimiento incontrolado de células y/o un aumento anormal de la supervivencia celular y/o inhibición de la apoptosis que interfiere con el funcionamiento normal de los órganos y sistemas corporales. Se incluyen los cánceres benignos y malignos, pólipos, hiperplasia, así como los tumores latentes o micrometástasis. También, se incluyen células que tienen una proliferación anormal que no es impedida por el sistema inmunitario (por ejemplo, células infectadas con virus). Un sujeto que tiene un cáncer o un tumor es un sujeto que tiene células cancerosas objetivamente medibles presentes en el cuerpo del sujeto. Los cánceres que migran desde su ubicación original y siembran órganos vitales pueden conducir a la muerte del sujeto a través del deterioro funcional de los órganos afectados. Los cánceres

hematopoyéticos, tales como la leucemia, pueden superar a los compartimentos hematopoyéticos normales en un sujeto, lo que conduce a un fallo hematopoyético (en forma de anemia, trombocitopenia y neutropenia) provocando en última instancia la muerte.

El cáncer puede ser un cáncer primario o metastásico. El cáncer primario puede ser un área de células cancerosas en un sitio de origen que se vuelve clínicamente detectable, y puede ser un tumor primario. Por el contrario, el cáncer metastásico puede ser la diseminación de una enfermedad desde un órgano o parte a otro órgano o parte no adyacente. El cáncer metastásico puede ser causado por una célula cancerosa que adquiere la capacidad de penetrar e infiltrarse en los tejidos normales circundantes en un área local, formando un nuevo tumor, que puede ser una metástasis local.

El cáncer también puede ser causado por una célula cancerosa que adquiere la capacidad de penetrar en las paredes de los vasos linfáticos y/o sanguíneos, después de lo cual la célula cancerosa puede circular a través del torrente sanguíneo (siendo así una célula tumoral circulante) a otros sitios y tejidos en el cuerpo. El cáncer puede deberse a un proceso tal como la diseminación linfática o hematógena. El cáncer también puede ser causado por una célula tumoral que reside en otro sitio, vuelve a penetrar a través del vaso o las paredes, continúa multiplicándose y opcionalmente forma otro tumor clínicamente detectable. El cáncer puede ser este nuevo tumor, que puede ser un tumor metastásico (o secundario).

El cáncer puede ser causado por células tumorales que han metastatizado, el cual puede ser un tumor secundario o metastásico. Las células del tumor pueden ser como las del tumor original. Como ejemplo, si un cáncer de mama o cáncer de colon metastatiza en el hígado, el tumor secundario, que está presente en el hígado, está formado por células de mama o colon anormales, no por células hepáticas anormales. Por lo tanto, el tumor en el hígado puede ser un cáncer de mama metastásico o un cáncer de colon metastásico, no un cáncer de hígado.

El cáncer puede tener su origen en cualquier tejido. El cáncer puede originarse a partir de, por ejemplo, melanoma, colon, cáncer, o próstata, y por lo tanto, puede estar constituido por células que eran originalmente de piel, colon, cáncer, o próstata, respectivamente. El cáncer puede ser también un cáncer hematológico, que puede ser linfoma. El cáncer puede invadir un tejido, tal como el hígado, pulmón, vejiga o intestino. El tejido invadido puede expresar un TLR, mientras que el cáncer puede o no expresar un TLR.

En el presente documento también se proporciona un método para reducir la recurrencia del cáncer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una composición relacionada con la flagelina de la invención. El cáncer puede estar o haber estado presente en un tejido que expresa o no TLR, tal como TLR5. El método también puede prevenir la recurrencia del cáncer. El cáncer puede ser una enfermedad oncológica. El cáncer puede ser un tumor latente, que puede ser el resultado de la metástasis de un cáncer. El tumor latente también puede permanecer tras la extirpación quirúrgica de un tumor. La recurrencia del cáncer puede ser un nuevo crecimiento del tumor, una metástasis pulmonar o una metástasis hepática.

Los cánceres y/o tumores representativos de la presente invención pueden expresar TLR5 o no, y pueden incluir, pero sin limitación, un carcinoma basocelular, cáncer de las vías biliares; cáncer de vejiga; cáncer de hueso; cáncer de cerebro y del sistema nervioso central; cáncer de mama; cáncer de peritoneo; cáncer de cuello de útero; coriocarcinoma; cáncer de colon y recto; cáncer de tejido conjuntivo; cáncer del sistema digestivo; cáncer endometrial; cáncer de esófago; cáncer de ojo; cáncer de cabeza y cuello; cáncer gástrico (incluyendo cáncer gastrointestinal); glioblastoma; carcinoma hepático; hepatoma; neoplasia intraepitelial; cáncer de riñón o renal; cáncer de laringe; leucemia; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (p. ej. cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma epidermoide de pulmón); melanoma; mieloma; neuroblastoma; cáncer de la cavidad oral (labio, lengua, boca y faringe); cáncer de ovario; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; retinoblastoma; rabdomiosarcoma; cáncer de recto; cáncer del sistema respiratorio; carcinoma de glándulas salivales; sarcoma; cáncer de piel; cáncer de células escamosas; cáncer de estómago; cáncer testicular; cáncer de tiroides; cáncer de útero o de endometrio; cáncer del sistema urinario; cáncer de vulva; linfoma incluyendo linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, así como linfoma de linfocitos B (incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL) de grado bajo/folicular; NHL linfocítico de células pequeñas (SL); NHL de grado intermedio/folicular; NHL difuso de grado intermedio; NHL inmunoblástico de alto grado; NHL linfoblástico de alto grado; NHL de células no escindidas pequeñas de alto grado; NHL con neoplasia maligna; linfoma de células del manto; linfoma relacionado con SIDA; y macroglobulinemia de Waldenström; leucemia linfocítica crónica (LLC); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia de células pilosas; leucemia mieloblástica crónica; así como otros carcinomas y sarcomas; y trastorno linfoproliferativo posterior a trasplante (PTLD), así como proliferación vascular anormal asociada con facomatosis, edema (tal como el asociado con tumores cerebrales), y síndrome de Meig.

Las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) y los métodos descritos en el presente documento son aplicables a enfermedades metastásicas, incluyendo cánceres y/o tumores. La "metástasis" se refiere a la diseminación del cáncer desde un sitio primario a otros lugares del cuerpo. Las células cancerosas pueden separarse de un tumor primario, penetrar en los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través del torrente sanguíneo y crecer en un foco distante (metastatizar) en tejidos normales en cualquier lugar del cuerpo. La metástasis puede ser local o distante. La metástasis es un proceso secuencial, que depende de que las células tumorales se desprendan

del tumor primario, viajen a través del torrente sanguíneo, y se detengan en un sitio distante. En el sitio nuevo, las células establecen su propia irrigación sanguínea y pueden crecer para formar una masa potencialmente mortal. Las vías moleculares estimulantes e inhibitorias dentro de la célula tumoral regulan este comportamiento, y las interacciones entre la célula tumoral y las células del hospedador en el sitio distante también son significativas.

Las metástasis se pueden detectar mediante el uso único o combinado de imágenes de resonancia magnética (MRI), imágenes de tomografía computarizada (CT), recuentos de células sanguíneas y de plaquetas, estudios de la función hepática, radiografías de tórax y gammagrafías óseas además del control de síntomas específicos.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere a un método para tratar un mamífero que padece un cáncer con activación constitutiva de NF-κB que comprende administrar al mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que induce la actividad de NF-κB, incluyendo las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritos en la presente memoria. El agente que induce la actividad de NF-κB puede administrarse en combinación con un tratamiento contra el cáncer.

En algunas realizaciones, la presente divulgación incluye métodos para el tratamiento de los efectos secundarios del tratamiento del cáncer que comprende administrar la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, los efectos secundarios del tratamiento del cáncer incluyen alopecia, mielosupresión, toxicidad renal, pérdida de peso, dolor, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, anemia, desnutrición, caída del cabello, entumecimiento, alteración del gusto, pérdida de apetito, cabello fino o frágil, úlceras bucales, pérdida de memoria, hemorragia, cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, ototoxicidad, y deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para tratar a un mamífero que sufre daño en el tejido normal atribuible al tratamiento del cáncer, incluyendo, pero sin limitación, un cáncer con activación constitutiva de NF-κB, que comprende administrar al mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento.

Envejecimiento y estrés

En algunas realizaciones, la presente divulgación incluye métodos para la modulación del envejecimiento celular que comprende administrar la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación incluye métodos para el tratamiento del estrés que comprende administrar la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento. Esta divulgación se refiere a un método para tratar a un sujeto que sufre daño en el tejido normal atribuible al estrés, que comprende administrar al mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales). El estrés puede ser atribuible a cualquier fuente incluyendo, pero sin limitación, radiación, heridas, envenenamiento, infección, y choque térmico.

En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) se puede administrar en cualquier momento antes de la exposición al estrés incluyendo, pero sin limitación, aproximadamente 48 h, aproximadamente 46 h, aproximadamente 44 h, aproximadamente 42 h, aproximadamente 40 h, aproximadamente 38 h, aproximadamente 36 h, aproximadamente 34 h, aproximadamente 32 h, aproximadamente 30 h, aproximadamente 28 h, aproximadamente 26 h, aproximadamente 24 h, aproximadamente 22 h, aproximadamente 20 h, aproximadamente 18 h, aproximadamente 16 h, aproximadamente 14 h, aproximadamente 12 h, aproximadamente 10 h, aproximadamente 8 h, aproximadamente 6 h, aproximadamente 4 h, aproximadamente 3 h, aproximadamente 2 h, o aproximadamente 1 h antes de la exposición. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina se puede administrar en cualquier momento después de la exposición al estrés incluyendo, pero sin limitación, aproximadamente 1 h, aproximadamente 2 h, aproximadamente 3 h, aproximadamente 4 h, aproximadamente 6 h, aproximadamente 8 h, aproximadamente 10 h, aproximadamente 12 h, aproximadamente 14 h, aproximadamente 16 h, aproximadamente 18 h, aproximadamente 20 h, aproximadamente 22 h, aproximadamente 24 h, aproximadamente 26 h, aproximadamente 28 h, aproximadamente 30 h, aproximadamente 32 h, aproximadamente 34 h, aproximadamente 36 h, aproximadamente 38 h, aproximadamente 40 h, aproximadamente 42 h, aproximadamente 44 h, aproximadamente 46 h, o aproximadamente 48 h después de la exposición.

Mitigación y prevención del daño por radiación

En otras realizaciones adicionales, la presente invención se refiere al tratamiento de las enfermedades o daño relacionados con la radiación. En realizaciones específicas, la presente invención se refiere a la mitigación o prevención y/o protección de enfermedades relacionadas con la radiación.

En una realización, la presente invención se refiere a la protección de las células de los efectos de la exposición a la radiación. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para proteger a un sujeto de la radiación que comprende administrar una composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita

en el presente documento. En algunas realizaciones, la radiación es radiación ionizante. En algunas realizaciones, la radiación ionizante es suficiente para causar un síndrome gastrointestinal o un síndrome hematopoyético. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se administra en combinación con un radioprotector (p. ej. amifostina y vitamina E), una citocina (p. ej. un factor de células madre), etc. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se administra antes de, junto con, o después de la radiación. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se administra en combinación con un factor del crecimiento (p. ej. factor de crecimiento de queratinocitos), un esteroide (p. ej. 5-androstenediol), tricloro(dioxoetilen-O,O')telurato de amonio, agentes protectores del tiroides (p. ej. yoduro potásico (KI)), agentes antináuseas, agentes antidiarreicos, analgésicos, ansiolíticos, sedantes, terapia de citocinas, antibióticos, agentes antifúngicos y/o agentes antivirales.

En algunas realizaciones, la presente divulgación también se refiere a un método de tratamiento y/o mitigación del daño en el tejido mediado por apoptosis en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento. En algunas realizaciones la apoptosis es atribuible al estrés celular. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se administra antes de, junto con, o después del daño en el tejido. En algunas realizaciones, el estrés celular es la radiación. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) se administra en combinación con un radioprotector (p.ej. un antioxidante (por ejemplo, amifostina y vitamina E), una citocina (p. ej. un factor de células madre), etc.

La lesión y muerte de las células normales por la radiación ionizante es una combinación de un daño directo inducido por la radiación de las células expuestas y una reacción celular activa genéticamente programada al estrés inducido por la radiación que tiene como resultado una muerte suicida o apoptosis. La apoptosis juega un papel clave en la pérdida celular masiva que ocurre en varios órganos radiosensibles (p. ej., sistemas hematopoyético e inmunitario, epitelio del tracto digestivo, *etc.),* cuyo fallo determina la radiosensibilidad general del organismo. En algunas realizaciones, la administración de las composiciones relacionadas con la flagelina de la invención a un sujeto que las necesita suprime la apoptosis en las células. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina de la invención se administran a un sujeto sometido a un tratamiento de radioterapia contra el cáncer para proteger a las células sanas de los efectos dañinos de la radioterapia.

La exposición a la radiación ionizante (IR) puede ser a corto o largo plazo, y/o puede aplicarse como dosis únicas o múltiples y/o puede aplicarse a todo el cuerpo o localmente. La presente invención, en algunas realizaciones, se refiere a accidentes nucleares o ataques militares, que pueden implicar la exposición a una sola dosis alta de irradiación de todo el cuerpo (a veces seguida de una intoxicación a largo plazo con isótopos radiactivos). Esto también se aplica (con un control estricto de la dosis aplicada), por ejemplo, para el pretratamiento de pacientes para trasplante de médula ósea cuando es necesario preparar órganos hematopoyéticos para la médula ósea del donante "limpiándolos" de los precursores hematopoyéticos del hospedador. El tratamiento contra el cáncer puede implicar múltiples dosis de irradiación local que excede en gran medida la dosis letal si se aplicara como irradiación corporal total. El envenenamiento o el tratamiento con isótopos radiactivos da como resultado una exposición local a largo plazo a la radiación de los órganos diana (*p. ej.*, glándula tiroidea en el caso de inhalación de ^{125}I). Además, hay muchas formas físicas de radiación ionizante que difieren significativamente en la gravedad de los efectos biológicos.

A nivel molecular y celular, las partículas de radiación pueden producir rotura y reticulación en el ADN, proteínas, membranas celulares y otras estructuras macromoleculares. La radiación ionizante también induce el daño secundario a los componentes celulares al dar lugar a los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno (ROS). Existen múltiples sistemas de reparación que contrarrestan este daño, tales como, varias vías de reparación del ADN que restauran la integridad y fidelidad del ADN, y antioxidantes químicos y enzimas que eliminan los radicales libres y ROS y reducen las proteínas y los lípidos oxidados. Los sistemas de punto de control celular detectan los defectos del ADN y retrasan la progresión del ciclo celular hasta que se repare el daño o se llegue a la decisión de inducir a célula a detener el crecimiento o la muerte celular programada (apoptosis).

La radiación puede causar daño al organismo de los mamíferos, desde efectos mutagénicos y carcinogénicos leves por dosis bajas hasta la muerte casi instantánea por dosis altas. La radiosensibilidad general del organismo está determinada por alteraciones patológicas desarrolladas en varios tejidos sensibles que incluyen el sistema hematopoyético, el sistema reproductivo y diferentes epitelios con una alta tasa de renovación celular.

El resultado patológico agudo de la irradiación gamma que conduce a la muerte es diferente para diferentes dosis y puede determinarse por el fallo de ciertos órganos que definen el umbral de sensibilidad del organismo a cada dosis en particular. Por tanto, la letalidad a dosis más bajas produce, por ejemplo, aplasia de médula ósea, mientras que dosis moderadas destruyen más rápidamente, por ejemplo, induciendo el síndrome gastrointestinal (GI). Dosis muy altas de radiación pueden causar la muerte casi instantánea provocando degeneración neuronal.

Los organismos que sobreviven a un período de toxicidad aguda por radiación pueden sufrir consecuencias remotas a largo plazo que incluyen carcinogénesis y fibrosis inducidas por la radiación que se desarrollan en los órganos

expuestos (p. ej., riñón, hígado o pulmones) en los meses y años posteriores a la irradiación.

El ADN celular es una diana principal de la RI que causa diversos tipos de daño en el ADN (estrés genotóxico) por mecanismos directos e indirectos (p.ej. basados en radicales libres). Todos los organismos mantienen un sistema de reparación del ADN capaz de recuperar eficazmente el ADN dañado por radiación; los errores en el proceso de reparación del ADN pueden conducir a mutaciones.

En algunas realizaciones, la exposición a la radiación experimentada por el sujeto es una consecuencia del tratamiento de radioterapia contra el cáncer. Los tumores generalmente son más sensibles a la radiación gamma y pueden tratarse con múltiples dosis locales que causan daños relativamente bajos al tejido normal. No obstante, en algunos casos, el daño de los tejidos normales es un factor limitante en la aplicación de radiación gamma para el tratamiento del cáncer. El uso de irradiación gamma durante la terapia contra el cáncer mediante la administración convencional, tridimensional conformada o incluso más dirigida de BeamCath también tiene toxicidades limitantes de la dosis causadas por el efecto acumulativo de la irradiación e induce el daño de las células madre de renovación rápida de los tejidos normales, tales como la médula ósea y el tracto gastrointestinal (GI). La administración de las composiciones relacionadas con la flagelina de la invención puede proteger a las células sanas del paciente del daño por radiación sin afectar a la radiosensibilidad de las células tumorales.

En algunas realizaciones, el sujeto se ha expuesto a una dosis letal de radiación. A dosis altas, la letalidad inducida por la radiación se asocia con los llamados síndromes hematopoyético y gastrointestinal por radiación. El síndrome hematopoyético se caracteriza por la pérdida de células hematopoyéticas y sus progenitores, lo que imposibilita la regeneración del sistema sanguíneo y linfoide. La muerte generalmente ocurre como consecuencia de una infección (resultado de la inmunosupresión), hemorragia y/o anemia. El síndrome GI es causado por la muerte celular masiva en el epitelio intestinal, predominantemente en el intestino delgado, seguido de la desintegración de la pared intestinal y la muerte por bacteriemia y sepsis. El síndrome hematopoyético generalmente prevalece con las dosis más bajas de radiación y conduce a una muerte más tardía que el síndrome GI.

En el pasado, los radioprotectores eran normalmente antioxidantes, tanto sintéticos como naturales. Más recientemente, se han añadido citocinas y factores de crecimiento a la lista de radioprotectores; se considera que el mecanismo de su radioprotección es el resultado de facilitar los efectos sobre la regeneración de los tejidos sensibles. No existe una distinción funcional clara entre ambos grupos de radioprotectores, sin embargo, algunas citocinas inducen la expresión de las proteínas antioxidantes celulares, tales como la superóxido dismutasa de manganeso (MnSOD) y la metalotioneína.

La medida de protección para un agente particular puede expresarse por el factor de modificación de la dosis (DMF o DRF). El DMF se determina irradiando el sujeto tratado con radioprotector y los sujetos de control no tratados con un intervalo de dosis de radiación y luego comparando la supervivencia u otros criterios de valoración finales. El DMF se calcula comúnmente para una supervivencia de 30 días (LD50/30 tratados con fármaco dividida por LD50/30 tratados con vehículo) y cuantifica la protección del sistema hematopoyético. Para estimar la protección del sistema gastrointestinal, se calculan LD50 y DMF para una supervivencia de 6 o 7 días.

Las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento poseen una fuerte actividad pro-supervivencia a nivel celular y en el organismo en su conjunto. En respuesta a dosis superletales de radiación, las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento pueden inhibir los síndromes gastrointestinal y hematopoyético, que son las principales causas de muerte por exposición aguda a la radiación. Como resultado de estas propiedades, las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento pueden usarse para tratar los efectos de los eventos de radiación natural y los accidentes nucleares. Además, las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento pueden usarse en combinación con otros radioprotectores y, de este modo, aumentando drásticamente la escala de protección contra la radiación ionizante.

A diferencia de los agentes radioprotectores convencionales (p. ej. secuestrantes de radicales libres), los agentes antiapoptóticos pueden no reducir el daño primario mediado por la radiación, pero pueden actuar contra eventos secundarios que implican una reacción celular activa en el daño primario, complementando así las líneas de defensa existentes. La alfa-pifitrina, un inhibidor farmacológico de p53 (un mediador clave de la respuesta a la radiación en las células de mamíferos), es un ejemplo de esta nueva clase de radioprotectores. Sin embargo, la actividad de los inhibidores de p53 se limita a la protección del sistema hematopoyético y no tiene efecto protector en el tracto digestivo (síndrome gastrointestinal), reduciendo así el valor terapéutico de estos compuestos.

Las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento pueden usarse como un agente radioprotector para ampliar el intervalo de dosis de radiación tolerables aumentando la radiorresistencia de los seres humanos más allá de los niveles alcanzables por las medidas disponibles actualmente (protección y aplicación de agentes bioprotectores existentes) y aumentar drásticamente las posibilidades de supervivencia de la tripulación en caso de accidentes nucleares o eventos de partículas solares a gran escala, por ejemplo.

Las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento también son útiles para tratar la

pérdida celular irremplazable causada por irradiación de baja dosis, por ejemplo, en el sistema nervioso central y los órganos reproductores. Las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento también pueden usarse durante la quimioterapia contra el cáncer para tratar los efectos secundarios asociados con la quimioterapia, incluyendo alopecia, mielosupresión, toxicidad renal, pérdida de peso, dolor, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, anemia, desnutrición, caída del cabello, entumecimiento, alteración del gusto, pérdida de apetito, cabello fino o frágil, úlceras bucales, pérdida de memoria, hemorragia, cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, ototoxicidad, y deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia.

En una realización, un mamífero se trata por una exposición a la radiación, que comprende administrar al mamífero una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición relacionada con la flagelina. La composición relacionada con la flagelina se puede administrar en combinación con uno o más radioprotectores. El uno o más radioprotectores pueden ser cualquier agente que trate los efectos de la exposición a la radiación, pero sin limitación, antioxidantes, secuestrantes de radicales libres y citocinas.

Las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento pueden inhibir la muerte celular programada inducida por radiación en respuesta al daño en el ADN y otras estructuras celulares. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento pueden no tratar el daño a nivel celular y pueden no prevenir mutaciones. Los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno (ROS) son la principal causa de mutaciones y otros daños intracelulares. Los antioxidantes y los secuestrantes de radicales libres son efectivos para prevenir el daño de los radicales libres. La combinación de una composición relacionada con la flagelina y un antioxidante o secuestrante de radicales libres puede provocar lesiones menos extensas, una mayor supervivencia y una mejor salud para los mamíferos expuestos a la radiación. Los antioxidantes y los secuestrantes de radicales libres que pueden usarse en la práctica de la invención incluyen, pero sin limitación, tioles, tales como cisteína, cisteamina, glutatión y bilirrubina; amifostina (WR-2721); vitamina A; vitamina C; vitamina E; y flavonoides tales como la albahaca sagrada (Ocimum sanctum), orientina y vicenina.

Las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento también pueden administrarse en combinación con una serie de citocinas y factores de crecimiento que confieren radioprotección al reponer y/o proteger las poblaciones de células madre radiosensibles. La radioprotección con efectos secundarios mínimos se puede lograr mediante el uso del factor de células madre (SCF, ligando c-kit), ligando Flt-3, y el fragmento IL-1b-rd de interleucina-1. La protección se puede lograr mediante la inducción de la proliferación de células madre (todas las citocinas mencionadas) y la prevención de su apoptosis (SCF). El tratamiento permite la acumulación de leucocitos y sus precursores antes de la irradiación, lo que permite una reconstitución más rápida del sistema inmunitario después de la irradiación. SCF rescata eficazmente ratones irradiados letalmente con DMF en el intervalo 1,3-1,35 y también es eficaz contra el síndrome gastrointestinal. El ligando Flt-3 también proporciona una fuerte protección en ratones y conejos.

Varios factores, aunque no son citocinas por naturaleza, estimulan la proliferación de los inmunocitos y pueden usarse en combinación con las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento. Por ejemplo, 5-AED (5-androstenediol) es un esteroide que estimula la expresión de citocinas y aumenta la resistencia a las infecciones bacterianas y virales. Los compuestos sintéticos, tales como el tri-cloro(dioxoetilen-O,O'-)telurato de amonio (AS-101), también pueden usarse para inducir la secreción de numerosas citocinas y para la combinación con las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento.

Los factores de crecimiento y las citocinas también pueden usarse para proporcionar protección contra el síndrome gastrointestinal. El factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) promueve la proliferación y diferenciación en la mucosa intestinal, y aumenta la supervivencia celular posterior a la irradiación en las criptas intestinales. La citocina hematopoyética y el SCF radioprotector también pueden aumentar la supervivencia de las células madre intestinales y la supervivencia de los organismos a corto plazo asociada.

Las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento pueden ofrecer protección contra los síndromes gastrointestinal (GI) y hematopoyético. Dichas composiciones pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores del síndrome GI (incluyendo, pero sin limitación, citocinas tales como SCF y KGF).

La composición relacionada con la flagelina se puede administrar en cualquier momento antes de la exposición a la radiación incluyendo, pero sin limitación, aproximadamente 48 h, aproximadamente 46 h, aproximadamente 44 h, aproximadamente 42 h, aproximadamente 40 h, aproximadamente 38 h, aproximadamente 36 h, aproximadamente 34 h, aproximadamente 32 h, aproximadamente 30 h, aproximadamente 28 h, aproximadamente 26 h, aproximadamente 24 h, aproximadamente 22 h, aproximadamente 20 h, aproximadamente 18 h, aproximadamente 16 h, aproximadamente 14 h, aproximadamente 12 h, aproximadamente 10 h, aproximadamente 8 h, aproximadamente 6 h, aproximadamente 4 h, aproximadamente 3 h, aproximadamente 2 h, o aproximadamente 1 h antes de la exposición. La composición relacionada con la flagelina se puede administrar en cualquier momento después de la exposición a la radiación incluyendo, pero sin limitación, aproximadamente 1 h, aproximadamente 2 h, aproximadamente 3 h, aproximadamente 4 h, aproximadamente 6 h, aproximadamente 8 h, aproximadamente 10 h, aproximadamente 12 h, aproximadamente 14 h, aproximadamente 16 h, aproximadamente 18 h, aproximadamente 20 h, aproximadamente 22 h, aproximadamente 24 h, aproximadamente 26 h, aproximadamente 28 h,

aproximadamente 30 h, aproximadamente 32 h, aproximadamente 34 h, aproximadamente 36 h, aproximadamente 38 h, aproximadamente 40 h, aproximadamente 42 h, aproximadamente 44 h, aproximadamente 46 h, o aproximadamente 48 h después de la exposición a la radiación.

En diversas realizaciones, los presentes métodos y composiciones proporcionan tratamiento o prevención de trastornos relacionados con la radiación, tales como el ARS (síndrome de irradiación aguda). En diversas realizaciones, los tratamientos descritos en el presente documento reducen la morbilidad o mortalidad de una población de pacientes humanos expuesta o acelera la recuperación de los síntomas del ARS. El ARS a menudo se presenta como una secuencia de síntomas escalonados, que pueden variar con la sensibilidad a la radiación individual, el tipo de radiación y la dosis de radiación absorbida. Generalmente, sin desear quedar ligado a la teoría, la magnitud de los síntomas aumentará y la duración de cada fase se acortará al aumentar la dosis de radiación. El ARS se puede dividir en tres fases: fase prodrómica (también conocida como etapa N-V-D), período latente y enfermedad manifiesta. En diversas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales), como se describe en el presente documento, se pueden administrar a un paciente humano en una cualquiera de estas tres etapas (es decir, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) pueden administrarse a un paciente humano en la fase prodrómica, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) pueden administrarse a un paciente humano en un período latente, o las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) pueden administrarse a un paciente humano en estado de enfermedad manifiesta).

En la fase prodrómica a menudo hay un inicio relativamente rápido de náuseas, vómitos y malestar. El uso de antieméticos, (p. ej. antieméticos profilácticos orales) tales como granisetrón (KYTRIL), ondansetrón (ZOFRAN) y bloqueadores de 5-HT3 con o sin dexametasona, puede estar indicado en situaciones en las que se ha producido, es probable, o es inevitable una exposición radiológica a altas dosis. En consecuencia, en diversas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) pueden administrarse a un paciente humano que recibe un agente antiemético o CBLB502 puede administrarse a un paciente humano en combinación con un agente antiemético. Por ejemplo, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) también se pueden agregar a los siguientes regímenes antieméticos: Ondansetrón: inicialmente 0,15 mg/kg IV; una opción de dosis IV continua consiste en 8 mg seguido de 1 mg/h durante las siguientes 24 horas. La dosis oral es de 8 mg cada 8 horas según sea necesario o Granisetrón (forma farmacéutica oral): la dosis inicial es habitualmente 1 mg, a continuación se repite 12 horas después de la primera dosis. Como alternativa, se pueden tomar 2 mg como una dosis. La dosis IV se basa en el peso corporal; normalmente 10 µg/kg (4,5 µg/lb) de peso corporal.

En el periodo latente, un paciente humano puede estar relativamente libre de síntomas. La duración de esta fase varía con la dosis. La fase latente es la más larga y precede a la depresión de la médula ósea del síndrome hematopoyético y puede variar entre aproximadamente 2 y 6 semanas. El período latente es algo más corto antes del síndrome gastrointestinal, y dura de unos pocos días a una semana. El más corto de todos es el que precede al síndrome neurovascular, y dura solo unas pocas horas. Estos tiempos son variables y pueden modificarse por la presencia de otra enfermedad o lesión. La enfermedad manifiesta se presenta con los síntomas clínicos asociados con el sistema de órganos principales lesionado (médula, intestinal, neurovascular).

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a la mitigación de, o protección de las células de, los efectos de la exposición a la radiación. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método para mitigar y/o proteger a un paciente humano de la radiación que comprende administrar las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales). En algunas realizaciones, la radiación es radiación ionizante. En algunas realizaciones, la radiación ionizante es suficiente para causar un síndrome gastrointestinal o un síndrome hematopoyético.

En algunas realizaciones, el ARS comprende uno de más de síndrome gastrointestinal; síndrome hematopoyético; síndrome neurovascular; daño en el tejido mediado por apoptosis, en donde la apoptosis es opcionalmente atribuible al estrés celular; y daño en el tejido por apoptosis inducida por radiación ionizante.

El síndrome hematopoyético (también conocido como síndrome de la médula ósea) se caracteriza por la pérdida de células hematopoyéticas y sus progenitores, lo que imposibilita la regeneración del sistema sanguíneo y linfoide. Este síndrome a menudo se caracteriza por una disminución del número de células sanguíneas, es decir, anemia aplásica. Esto puede provocar infecciones (p.ej. infecciones oportunistas) debido a un número bajo de glóbulos blancos, hemorragia debido a la falta de plaquetas y anemia debido a un número pequeño de glóbulos rojos en la circulación. Estos cambios pueden detectarse mediante análisis de sangre después de recibir una dosis aguda en todo el cuerpo. El traumatismo convencional y las quemaduras resultantes de la explosión de una bomba se complican por la mala cicatrización de la herida causada por el síndrome hematopoyético, aumentando la mortalidad. La muerte puede ocurrir como consecuencia de una infección (resultado de la inmunosupresión), hemorragia y/o anemia. El síndrome hematopoyético generalmente prevalece con las dosis más bajas de radiación y conduce a una muerte más tardía que el síndrome GI.

El síndrome gastrointestinal está causado por la muerte celular masiva en el epitelio intestinal, predominantemente en el intestino delgado, seguido de la desintegración de la pared intestinal y la muerte por bacteriemia y sepsis. Los síntomas de esta forma de lesión por radiación incluyen náuseas, vómitos, pérdida de apetito, pérdida de capacidad

de absorción, hemorragia en áreas desnudas, y dolor abdominal. Los efectos sistémicos ilustrativos del síndrome gastrointestinal incluyen desnutrición, deshidratación, insuficiencia renal, anemia, sepsis, *etc*. Sin tratamiento (incluyendo, por ejemplo, trasplante de médula ósea), la muerte es frecuente (p. ej. por una infección por bacterias intestinales). En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales), se pueden usarse en combinación con trasplante de médula ósea. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales), pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores del síndrome GI y/o cualquiera de los agentes adicionales descritos en el presente documento.

El síndrome neurovascular se presenta con síntomas neurológicos como mareos, dolor de cabeza o disminución del nivel de consciencia, que se produce en cuestión de minutos a unas pocas horas y con ausencia de vómitos. Los síntomas adicionales incluyen nerviosismo extremo y confusión; náuseas severas, vómitos y diarrea acuosa; pérdida de consciencia; y sensaciones de ardor en la piel. El síndrome neurovascular es frecuentemente fatal.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir el riesgo de muerte después de la exposición a la irradiación que comprende administrar una cantidad eficaz de las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales). En algunas realizaciones, la radiación es potencialmente letal y, opcionalmente, ocurre como resultado de un desastre por radiación. En diversas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) se administran aproximadamente 25 horas después de la exposición a la radiación. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir el riesgo de muerte después de la exposición a irradiación potencialmente letal que se produce como resultado de un desastre por radiación, que comprende administrar las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) aproximadamente 25 horas después de la exposición a la radiación.

En diversas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) se administran a un paciente que ha estado expuesto a una dosis alta de radiación, concretamente una dosis en el cuerpo entero. En diversas realizaciones, la dosis alta de radiación puede no ser uniforme. En diversas realizaciones, el ARS es el resultado de una alta dosis de radiación. En diversas realizaciones, la alta dosis de radiación es de aproximadamente 2,0 Gy, o aproximadamente 2,5 Gy, o aproximadamente 3,0 Gy, o aproximadamente 3,5 Gy, o aproximadamente 4,0 Gy, o aproximadamente 4,5 Gy, o aproximadamente 5 Gy, o aproximadamente 10 Gy, o aproximadamente 15 Gy, o aproximadamente 20 Gy, o aproximadamente 25 Gy, o aproximadamente 30 Gy. En diversas realizaciones, la dosis alta de radiación es de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 Gy, o de aproximadamente 10 a 25 Gy, o de aproximadamente 15 a 20 Gy. En algunas realizaciones, la dosis alta de radiación se evalúa mediante uno o más de dosimetría física y/o dosimetría biológica (p. ej. evaluaciones de dosis multiparamétricas), análisis citogénico (p.ej. análisis cromosómico para, por ejemplo, muestras de sangre (incluyendo, mediante un ejemplo no limitativo, análisis dicéntrico). En diversas realizaciones, las dosis de radiación de todo el cuerpo se pueden dividir en subletal (<2 Gy), potencialmente letal (2-10 Gy) y supraletal (> 10 Gy).

Lesiones por reperfusión

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de los efectos de la reperfusión en un tejido del sujeto que comprende administrar las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento. Las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento se pueden administrar en combinación con un antioxidante, tales como, por ejemplo, amifostina y vitamina E.

La reperfusión puede estar causada por una lesión, la cual puede ser isquemia o hipoxia. La isquemia puede ser el resultado de una afección, tal como, por ejemplo, taquicardia, infarto, hipotensión, embolia, tromboembolismo (coágulo de sangre), enfermedad de células falciformes, presión localizada en las extremidades del cuerpo, y tumores. La hipoxia puede seleccionarse de hipoxia hipoxémica (envenenamiento por monóxido de carbono; apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parada respiratoria; derivaciones), hipoxia anémica (bajo contenido de O_2), hipoxia hipoxémica, e hipoxia histotóxica. La presión localizada puede deberse a un torniquete.

Las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento pueden administrarse antes de, junto con, o después del suministro de oxígeno. El tejido puede ser por ejemplo, el tracto GI, pulmón, riñón, hígado, el sistema cardiovascular, endotelio de los vasos sanguíneos, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, músculo, hueso y folículo piloso.

La reperfusión puede dañar un componente del cuerpo cuando la irrigación sanguínea vuelve al componente del cuerpo después de la lesión. Los efectos de la reperfusión pueden ser más dañinos para el componente del cuerpo que la propia lesión. Existen varios mecanismos y mediadores de la reperfusión incluyendo, por ejemplo, radicales libres de oxígeno, sobrecarga intracelular de calcio y disfunción endotelial. Las cantidades excesivas de especies reactivas de oxígeno, cuando se reintroducen en un componente corporal previamente lesionado, sufren una reducción secuencial que conduce a la formación de radicales libres de oxígeno. Los radicales oxidantes potentes, tal como el anión superóxido, el radical hidroxilo y el peroxinitrito pueden producirse en los primeros minutos de reflujo al componente corporal y pueden desempeñar un papel crucial en el desarrollo de la lesión por reperfusión. Los radicales libres de oxígeno también pueden generarse a partir de fuentes distintas a la reducción de oxígeno molecular. Estas

fuentes incluyen enzimas, tales como, por ejemplo, xantina oxidasa, citocromo oxidasa y ciclooxigenasa, y la oxidación de catecolaminas.

La reperfusión también es un potente estímulo para la activación y acumulación de neutrófilos, que a su vez sirven como potentes estímulos para la producción de especies reactivas de oxígeno. En concreto, los principales productos del estallido respiratorio de neutrófilos son agentes oxidantes fuertes que incluyen peróxido de hidrógeno, radicales libres de oxígeno e hipoclorito. Los neutrófilos son el tipo de fagocito más abundante, normalmente representan del 50 al 60 % de los leucocitos circulantes totales, y generalmente son las primeras células en llegar al sitio del componente corporal lesionado. Los radicales libres derivados del oxígeno producen daños al reaccionar con ácidos grasos poliinsaturados, lo que da como resultado la formación de peróxidos e hidroperóxidos lipídicos que dañan el componente del cuerpo y deterioran la función de los sistemas enzimáticos unidos a la membrana. Los radicales libres estimulan la liberación endotelial del factor activador de plaquetas y las quimiocinas como el factor activador de neutrófilos, el ligando 1 de quimiocina (motivo C-X-C) y el ligando 1 de quimiocina (motivo CXC) que atrae más neutrófilos y amplifica la producción de radicales oxidantes y el grado de lesión por reperfusión. Las especies reactivas de oxígeno también inactivan el óxido nítrico, exacerbando la lesión endotelial y la disfunción de las células del tejido. Además de una mayor producción, también hay una deficiencia relativa en las enzimas secuestrantes de oxidantes endógenos, lo que exacerba aún más la disfunción cardíaca mediada por radicales libres.

La reperfusión puede tener como resultado una marcada disfunción de las células endoteliales. La disfunción endotelial facilita la expresión de un fenotipo protrombótico caracterizado por la activación de plaquetas y neutrófilos, mediadores importantes de la reperfusión. Una vez que los neutrófilos entran en contacto con el endotelio disfuncional, se activan y, en una serie de etapas bien definidas (rodadura, adherencia firme y transmigración) migran a áreas de lesión tisular a través de uniones de células endoteliales como parte de la respuesta inmunitaria innata.

Los cambios en la homeostasis del calcio intracelular juegan un papel importante en el desarrollo de la reperfusión. La reperfusión puede estar asociada con un aumento de calcio intracelular; este efecto puede estar relacionado con una mayor entrada de calcio sarcolemal a través de canales de calcio tipo L o puede ser secundario a alteraciones en el ciclo del calcio en el retículo sarcoplásmico. Además de la carga de calcio intracelular, se han asociado a la reperfusión las alteraciones en la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. Se ha sugerido que la activación de proteasas dependientes de calcio (calpaína I) con la proteólisis de miofibrillas resultante refuerza la lesión por reperfusión, al igual que la proteólisis de troponina.

La reperfusión de células de tejido sometidas a una lesión está asociada a un metabolismo celular alterado, lo que a su vez puede contribuir al retraso en la recuperación funcional. Por ejemplo, una lesión puede inducir el metabolismo anaerobio en la célula con una producción neta de lactato. La liberación de lactato persiste durante la reperfusión, lo que sugiere un retraso en la recuperación del metabolismo aerobio normal. Igualmente, la actividad de la piruvato deshidrogenasa mitocondrial (PDH) puede inhibirse hasta en un 40 % después de una lesión y puede permanecer deprimida hasta 30 minutos después de la reperfusión.

Cada uno de estos eventos durante la reperfusión puede provocar estrés en las células del tejido y la muerte celular programada (apoptosis) y necrosis de las células del tejido. La apoptosis normalmente funciona para "limpiar" los tejidos de las células heridas y dañadas genéticamente, mientras que las citocinas sirven para movilizar el sistema de defensa del organismo contra el patógeno. Sin embargo, en condiciones de lesiones graves, ambos mecanismos de respuesta al estrés pueden por sí mismos actuar como causas de muerte.

En diversas realizaciones, los efectos de la reperfusión pueden ser causados por una lesión en el cuerpo. La lesión puede deberse a isquemia, hipoxia, un infarto, o una embolia. El tratamiento de la lesión puede conducir a reperfusión y daño adicional al componente del cuerpo.

La isquemia puede ser una ausencia absoluta o relativa de irrigación sanguínea a un componente del cuerpo. La ausencia relativa puede ser un desajuste, por pequeño que sea, de irrigación sanguínea (suministro de oxígeno) a un componente del cuerpo frente a la sangre requerida por un componente del cuerpo para la oxigenación adecuada. La isquemia también puede ser un flujo inadecuado de sangre a una parte del cuerpo debido a una constricción o bloqueo de los vasos sanguíneos que lo irrigan y puede afectar a cualquier componente del cuerpo. Una irrigación insuficiente de sangre hace que los componentes del cuerpo se vuelvan hipóxicos o, si no se suministra oxígeno en absoluto, anóxicos. Esto puede causar necrosis. Los mecanismos de la isquemia pueden variar mucho. Por ejemplo, La isquemia a cualquier componente del cuerpo puede deberse a taquicardia (latidos anormalmente rápidos del corazón), aterosclerosis (placa cargada de lípidos que obstruye la luz de las arterias), hipotensión (presión arterial baja en choque séptico, insuficiencia cardíaca), tromboembolismo (coágulos de sangre), compresión externa de los vasos sanguíneos (tumor), embolias (cuerpos extraños en la circulación, p. ej., embolia del fluido amniótico), enfermedad de células falciformes (hemoglobina de forma anormal), infartos, fuerzas g inducidas que restringen el flujo sanguíneo y fuerzan la sangre a las extremidades del cuerpo, frío extremo localizado debido a congelación, hielo, terapia de compresión de frío inadecuada y cualquier otra fuerza que restrinja el flujo de sangre a las extremidades, tal como un torniquete. La fuerza para restringir el flujo de sangre a las extremidades puede ser necesaria debido a laceraciones severas, incisiones, punciones como apuñalamiento, lesiones por aplastamiento debido a un traumatismo por fuerza contundente y traumatismos balísticos debido a heridas de bala o de metralla. La isquemia puede ser una característica

de enfermedades cardíacas, colitis isquémica, episodios isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, lesión renal aguda, malformaciones arteriovenosas rotas y enfermedad oclusiva de la arteria periférica.

La hipoxia puede ser una privación del suministro adecuado de oxígeno. La hipoxia puede ser una afección patológica en la cual el cuerpo como un todo (hipoxia generalizada) o una región del cuerpo (hipoxia tisular) se ve privado de un suministro adecuado de oxígeno. Una variación en los niveles de oxígeno arterial puede deberse a un desajuste entre el suministro y la demanda de oxígeno por parte de los componentes del cuerpo. Una privación completa del suministro de oxígeno es la anoxia. La hipoxia puede ser hipoxia hipoxémica, hipoxia anémica, hipoxia hipoxémica, hipoxia histotóxica, hipoxia histotóxica, e hipoxia isquémica.

La hipoxia hipoxémica puede ser un suministro inadecuado de oxígeno al cuerpo en su conjunto causado por la baja presión parcial de oxígeno en la sangre arterial. La hipoxia hipoxémica puede deberse a una presión parcial baja de oxígeno atmosférico, tal como sucede a grandes altitudes, al reemplazo de oxígeno en la mezcla respiratoria de una atmósfera modificada, tal como en una alcantarilla, al reemplazo de oxígeno intencionalmente como en el uso recreativo de óxido nitroso, a una disminución de la saturación de oxígeno de la sangre debido a la apnea del sueño o hipopnea, a una ventilación pulmonar inadecuada tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o parada respiratoria, derivaciones anatómicas o mecánicas en la circulación pulmonar o una derivación de derecha a izquierda en el corazón y el pulmón. Las derivaciones pueden causar alvéolos colapsados que todavía están perfundidos o un bloqueo en la ventilación a un área del pulmón. Las derivaciones pueden presentar sangre destinada a que el sistema pulmonar no se ventile y evitar el intercambio de gases porque los vasos sanguíneos se vacían en el ventrículo izquierdo y la circulación bronquial, que suministra oxígeno a los bronquios.

En la anemia por hipoxia puede ser que el contenido total de oxígeno se reduzca, pero la presión arterial de oxígeno sea normal. La hipoxia hipoxémica puede ocurrir cuando la sangre no puede suministrar oxígeno a los componentes del cuerpo diana. La hipoxia hipoxémica puede ser causada por el envenenamiento por monóxido de carbono que inhibe la capacidad de la hemoglobina para liberar el oxígeno unido a ella, o metahemoglobinemia, una hemoglobina anormal que se acumula en la sangre. La hipoxia histotóxica puede deberse a la incapacidad de utilizar eficazmente el oxígeno debido a la desactivación de las enzimas de la fosforilación oxidativa.

El infarto es un tipo de afección patológica que puede causar isquemia. El infarto puede ser un área macroscópica de tejido necrótico que provocó la pérdida de una irrigación sanguínea adecuada debido a una oclusión. El infarto puede ser un infarto blanco compuesto de plaquetas y causar necrosis en tejidos orgánicos tales como el corazón, el bazo y los riñones. El infarto puede ser un infarto rojo compuesto de glóbulos rojos y hebras de fibrina en los tejidos orgánicos del pulmón. La enfermedad asociada con el infarto puede incluir infarto de miocardio, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular (ictus), insuficiencia renal aguda, enfermedad oclusiva de la arteria periférica (por ejemplo, gangrena), síndrome antifosfolípido, sepsis, artritis de células gigantes, hernia y vólvulo.

La embolia es un tipo de afección patológica que puede causar isquemia. La embolia puede ser un objeto que migra de una parte del cuerpo y causa una oclusión o bloqueo de un vaso sanguíneo en otra parte del cuerpo. Una embolia puede ser tromboembolismo, embolia grasa, embolia gaseosa, embolia séptica, embolia tisular, embolia por cuerpo extraño, embolia de líquido amniótico. El tromboembolismo puede ser un coágulo de sangre que se separa total o parcialmente del sitio de la trombosis. La embolia grasa puede ser tejido graso endógeno que escapa a la circulación sanguínea. La fractura de huesos es un ejemplo de una fuga de tejido adiposo en los vasos y arterias rotas. La embolia gaseosa puede ser una ruptura de alvéolos y aire inhalado que se filtra a los vasos sanguíneos. La punción de la vena subclavia o la terapia intravenosa son ejemplos de fugas de aire en los vasos sanguíneos. Una embolia gaseosa puede deberse a gases tales como el nitrógeno y el helio debido a que son insolubles y forman pequeñas burbujas en la sangre.

Sales y excipientes farmacéuticamente aceptables

Las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento pueden poseer un grupo suficientemente básico, que puede reaccionar con un ácido inorgánico u orgánico, o un grupo carboxilo, que puede reaccionar con una base inorgánica u orgánica, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable, como se sabe bien en la técnica. Dichas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables citadas en, por ejemplo, Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) y The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Suiza) 2002.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo no limitante, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, alcanforsulfonato, pamoato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftalen-2-benzoato, isobutirato, fenilbutirato, α-hidroxibutirato, butin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, glicolato, heptanoato, hipurato, malato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato,

fenilpropionato, sebacato, suberato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1,5-sulfonato, xilensulfonato, y tartrato.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal de las composiciones de la presente invención que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di-, o tri-alquilaminas sustituidas con hidroxi, diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilamina, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-OH-alquilaminas inferiores), tales como mono-; bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alquil inferior-N-(hidroxil-alquil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri- (2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos, tales como arginina, lisina, y similares.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Además, cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se puede administrar como un componente de una composición que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden comprender opcionalmente una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable para proporcionar la forma de administración adecuada.

Los excipientes farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluidos aquellos de origen en el petróleo, animal, vegetal, o de origen sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los excipientes farmacéuticos pueden ser, por ejemplo, solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, los excipientes farmacéuticamente aceptables son estériles cuando se administran a un sujeto. El agua es un excipiente útil cuando cualquier agente descrito en el presente documento se administra por vía intravenosa. Se pueden emplear también soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como excipientes líquidos, específicamente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados también incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Cualquier agente descrito en el presente documento, si se desea, también puede comprender cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH.

Formulaciones, administración, dosificación y regímenes de tratamiento

La presente invención incluye las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en diversas formulaciones. Cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento puede adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, gotas, comprimidos, píldoras, microgránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación continua, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para su uso. En una realización, la composición está en forma de una cápsula (*véase,* p. ej., la Patente de EE. UU. N.º 5.698.155). Otros ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995).

Cuando sea necesario, la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) también incluye un agente solubilizante. También, los agentes pueden administrarse con un vehículo o dispositivo de administración adecuado como se conoce en la técnica. Las terapias combinadas descritas en el presente documento pueden administrarse conjuntamente en un solo vehículo de administración o dispositivo de administración. Las composiciones para administración pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como, por ejemplo, lignocaína para disminuir el dolor en el sitio de la inyección.

Las formulaciones que comprenden las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) de la presente invención pueden presentarse convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos generalmente incluyen la etapa de asociar los agentes terapéuticos con un vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. Normalmente, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el agente terapéutico con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si fuera necesario, moldeando el producto en formas farmacéuticas de la formulación deseada (p. ej., granulación en húmedo o en seco, mezclas de polvo, etc., seguido de la formación de comprimidos usando métodos convencionales conocidos en la técnica)

En una realización, cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se formula de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición adaptada para un modo de administración descrito en el presente documento.

Las vías de administración incluyen, por ejemplo: intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación o por vía tópica, particularmente en los oídos, la nariz, los ojos, o la piel. En algunas realizaciones, la administración se realiza por vía oral o por inyección parenteral. El modo de administración puede dejarse a discreción del profesional y depende en parte del sitio de la afección médica. En la mayoría de los casos, la administración da como resultado la liberación de cualquier agente descrito en el presente documento en el torrente sanguíneo.

Cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento puede administrarse por vía oral. Dichas composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) también se pueden administrar por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión intravenosa o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (p. ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con otro agente biológicamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, p.ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y se pueden usar para la administración.

En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar localmente en el área que necesita tratamiento.

En una realización, cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se formula de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición adaptada para un modo de administración oral a seres humanos. Las composiciones para la administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleaginosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden comprender uno o más agentes, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéutica agradable al paladar. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden revestirse para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando por tanto una acción sostenida durante un periodo prolongado de tiempo. Las membranas selectivamente permeables circundantes con actividad osmótica que impulsa cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento también son adecuadas para composiciones administradas por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula se absorbe por el compuesto impulsor, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de liberación de orden prácticamente cero en oposición a los perfiles enriquecidos de las formulaciones de liberación inmediata. También pueden ser útil un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, y carbonato de magnesio. En una realización, los excipientes son de calidad farmacéutica. Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, etc., y mezclas de los mismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para administración parenteral (p. ej. intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea e inyección intra-articular e infusión) incluyen, por ejemplo, soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones y similares. También se pueden fabricar en forma de composiciones estériles sólidas (p. ej. composición liofilizada), que se pueden disolver o suspender en un medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Pueden contener, por ejemplo, agentes de suspensión o dispersantes conocidos en la técnica.

La dosificación de cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento, así como el esquema posológico pueden depender de varios parámetros, incluyendo, pero sin limitación, la enfermedad que se está tratando, la salud general del sujeto, y a discreción del médico responsable de la administración. Cualquier agente descrito en el presente documento, puede administrarse antes de (p. ej., aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 96 horas, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, o aproximadamente 12 semanas antes), simultáneamente con, o posteriormente a (p. ej., aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 96 horas, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 8 semanas, o aproximadamente 12 semanas después de) la administración de un agente terapéutico adicional, a un sujeto que lo necesite. En diversas realizaciones, cualquier agente descrito en el presente documento se administra con aproximadamente 1 minuto de diferencia, aproximadamente 10 minutos de diferencia, aproximadamente 30 minutos de diferencia, menos de aproximadamente 1 hora de diferencia, aproximadamente 1

hora de diferencia, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas de diferencia, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de diferencia, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de diferencia, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de diferencia, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de diferencia, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de diferencia, de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de diferencia, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de diferencia, de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de diferencia, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de diferencia, de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de diferencia, no más de aproximadamente 24 horas de diferencia o no más de 48 horas de diferencia.

La cantidad de cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento que se mezcla con los materiales vehículo para producir una dosis única puede variar dependiendo del sujeto a tratar y el modo particular de administración. Se pueden utilizar ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos.

En general, las dosis útiles son conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, las dosis pueden determinarse con referencia a Physicians' Desk Reference, 66ª Edición, PDR Network; Edición 2012 (27 de diciembre de 2011).

La dosificación de cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento puede depender de varios factores, incluyendo la gravedad de la afección, si la dolencia se va a tratar o evitar, y la edad, el peso, y la salud del sujeto que se va a tratar. Además, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo sobre la farmacocinética, farmacodinámica o perfil de eficacia de un agente terapéutico) acerca de un paciente concreto puede alterar la dosificación utilizada. Asimismo, las dosificaciones individuales exactas se pueden ajustar de alguna manera dependiendo de varios factores, incluyendo la combinación específica de los agentes que se administran, el tiempo de administración, la vía de administración, la naturaleza de la formulación, la velocidad de excreción, la enfermedad particular que se trate, la gravedad del trastorno y la localización anatómica del trastorno. Se pueden esperar algunas variaciones en la dosis.

Generalmente, cuando se administra por vía oral a un mamífero, la dosis de cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. Cuando se administra por vía oral a un ser humano, la dosis de cualquier agente descrito en el presente documento es normalmente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg por día, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg por día.

Para la administración de cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento por inyección parenteral, la dosis es normalmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por día, o de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 5 mg por día. Las inyecciones se pueden administrar hasta cuatro veces al día. Generalmente, cuando se administra por vía oral o parenteral, la dosis de cualquier agente descrito en el presente documento es normalmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1500 mg por día, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por día, o de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg por día. Se puede administrar una dosis de hasta aproximadamente 3000 mg por día.

En otra realización, la administración puede ser en una vesícula, en particular un liposoma (véanse Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Treat *et al.*, en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, pág. 353-365 (1989).

Cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento puede administrarse por medios de liberación controlada o de liberación sostenida o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes de EE. UU. números 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; y 5.733.556. Dichas formas farmacéuticas pueden ser útiles para proporcionar la liberación controlada o sostenida de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones adecuadas de liberación controlada o sostenida conocidas por los expertos en la materia, incluidas las descritas en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los principios activos de los agentes descritos en el presente documento. Por lo tanto, la invención proporciona formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral, tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsula de gelatina, y cápsulas oblongas que están adaptadas para la liberación controlada o sostenida.

La liberación controlada o sostenida de un principio activo se puede estimular mediante diversas condiciones, incluyendo, pero sin limitación, cambios en el pH, cambios en la temperatura, estimulación por una longitud de onda

de luz apropiada, concentración o disponibilidad de enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véanse Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Ratón, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; véase *también* Levy *et al.*, 1985, Science 228:190; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105).

En otra realización, se puede colocar un sistema de liberación controlada próximo al área diana a tratar, siendo necesaria, por tanto, solo una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", supra, vol. 2, pág. 115-138 (1984)). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlada descritos en la revisión de Langer, 1990, Science 249:1527-1533).

La administración de cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento puede, independientemente, ser de una a cuatro veces al día o de una a cuatro veces al mes o de una a seis veces al año o de una vez cada dos, tres, cuatro o cinco años. La administración puede tener una duración de aproximadamente un día o aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente seis meses, aproximadamente un año, aproximadamente dos años, aproximadamente tres años, y puede incluso ser de por vida para el sujeto. La administración crónica, a largo plazo, estará indicada en muchos casos. La dosificación se puede administrar como una dosis única o dividida en dosis múltiples. En general, la dosis deseada debe administrarse a intervalos establecidos durante un período prolongado, habitualmente al menos durante varias semanas o meses, aunque pueden ser necesarios períodos de administración más largos de varios meses o años o más.

El régimen posológico que utiliza cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento puede seleccionarse de acuerdo con varios factores incluyendo tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto; la gravedad de la afección a tratar; la ruta de administración; la función renal o hepática del sujeto; la constitución farmacogenómica del individuo; y el compuesto específico de la invención empleado. Cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se puede administrar en una dosis diaria única, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Asimismo, cualquier composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) descrita en el presente documento se puede administrar de forma continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen posológico.

Terapias combinadas y conjugación

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones y métodos relacionados con la flagelina que comprenden además administrar un agente adicional a un sujeto. En algunas realizaciones, la invención se refiere a la administración conjunta y/o la formulación conjunta. Cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento puede formularse conjuntamente y/o administrarse conjuntamente.

En algunas realizaciones, cualquier composición relacionada con la flagelina descrita en el presente documento actúa sinérgicamente cuando se administra conjuntamente con otro agente y se administra a dosis que son más bajas que las dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan en monoterapia. En diversas realizaciones, cualquier agente al que se haga referencia en el presente documento puede usarse en combinación con cualquiera de las composiciones relacionadas con la flagelina descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a agentes quimioterápicos como agentes adicionales.

Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida CYTOXAN; alquilsulfonatos tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocuona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; acetogeninas (*p. ej.*, bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos, adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (*p. ej.*, criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB 1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimnustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enediina (*p.ej.*, calicheamicina, especialmente calicheamicina gamma ll y calicheamicina omega ll (véase, p. ej., Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bisfosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarcinostatina y cromóforos de antibióticos de enediina relacionados con cromoproteína), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina,

ADRIAMYCIN doxorrubicina (incluyendo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolo-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; antisuprarrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor del ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbazina; complejo de polisacárido PSK (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (*p. ej*., toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, p. ej., paclitaxel TAXOL (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE sin Cremophor, formulación de nanopartículas de paclitaxel diseñadas por ingeniería con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, 111) y doxetaxel TAXOTERE (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); clorambucilo; gemcitabina GEMZAR; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina NAVELBINE; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecán (Camptosar, CPT-11) (incluyendo el régimen de tratamiento de irinotecán con 5-FU y leucovorina); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; combretastatina; leucovorina (LV); oxaliplatino, incluyendo el régimen de tratamiento de oxaliplatino (FOLFOX); lapatinib (Tykerb); inhibidores de la PKC-**α**, Raf, H-Ras, EGFR (p. ej. erlotinib (Tarceva)) and VEGF-A que reducen la proliferación celular y las sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. Además, los métodos de tratamiento pueden incluir además el uso de radiación. Además, los métodos de tratamiento pueden incluir además el uso de terapia fotodinámica.

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en la presente memoria, incluyen derivados que se modifican, es decir, mediante la unión covalente de cualquier tipo de molécula a la composición, de tal forma que dicha unión covalente no impide la actividad de la composición. Por ejemplo, aunque sin limitación, los derivados incluyen composiciones que han sido modificadas por, entre otros, glucosilación, lipidación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores/bloqueantes, escisión proteolítica, unión a un ligando celular u otra proteína, etc. Se pueden llevar a cabo cualquiera de numerosas modificaciones químicas mediante técnicas conocidas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, escisión química específica, acetilación, formilación, síntesis metabólica de tunicamicina, etc. Además, el derivado puede contener uno o más aminoácidos no convencionales.

En otras realizaciones adicionales, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento también incluyen un agente citotóxico, que comprende, en realizaciones ilustrativas, una toxina, un agente quimioterápico, un radioisótopo, y un agente que provoca la apoptosis o muerte celular. Dichos agentes se pueden conjugar con una composición descrita en el presente documento.

Las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento se pueden por lo tanto modificar postraducionalmente para añadir restos efectores, tales como conectores químicos, restos detectables, tales como por ejemplo tintes fluorescentes, enzimas, sustratos, materiales bioluminiscentes, materiales radiactivos, y restos quimioluminiscentes, o restos funcionales, tales como por ejemplo estreptavidina, avidina, biotina, una citotoxina, un agente citotóxico, y materiales radiactivos.

Los agentes citotóxicos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, aminopterina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil decarbazina; agentes alquilantes tales como mecloretamina, tioepa clorambucilo, melfalán, carmustina (BSNU), mitomicina C, lomustina (CCNU), 1-metilnitrosourea, ciclofosfamida, mecloretamina, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C, cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino y carboplatino (paraplatino); antraciclinas que incluyen daunorubicina (anteriormente daunomicina), doxorrubicina (adriamicina), detorubicina, carminomicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona y bisantreno; antibióticos incluido dactinomicina (actinomicina D), bleomicina, calicheamicina, mitramicina, y antramicina (AMC); y agentes antimicóticos tales como alcaloides de la vinca, vincristina y vinblastina. Otros agentes citotóxicos incluyen paclitaxel (taxol), ricina, exotoxina de Pseudomonas, gemcitabina, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, etopósido, tenopósido, colchicina, dihidroxiantracindiona, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, procarbazina, hidroxiurea, asparaginasa, corticoesteroides, mitotano (O,P'-(DDD)), interferones, y mezclas de estos agentes citotóxicos.

Otros agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, agentes quimioterápicos, tales como carboplatino, cisplatino,

paclitaxel, gemcitabina, calicheamicina, doxorrubicina, 5-fluorouracilo, mitomicina C, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina, bleomicina, antagonistas de VEGF, antagonistas de EGFR, platinos, taxoles, irinotecán, 5-fluorouracilo, gemcitabina, leucovorina, esteroides, ciclofosfamida, melfalán, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina), mustinas, inhibidores de tirosina quinasa, radioterapia, antagonistas de hormonas sexuales, moduladores selectivos del receptor de andrógenos, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, antagonistas de PDGF, antagonistas de TNF, antagonistas de IL-1, interleucinas (p. ej. IL-12 o IL-2), antagonistas de IL-12R, Anticuerpos monoclonales conjugados con toxina, anticuerpos monoclonales específicos de antígenos tumorales, Erbitux, Avastina, Pertuzumab, anticuerpos anti-CD20, Rituxan, ocrelizumab, ofatumumab, DXL625, HERCEPTIN®, o cualquier combinación de los mismos. Las enzimas tóxicas de plantas y bacterias como la ricina, la toxina de la difteria y la toxina de Pseudomonas pueden conjugarse con los agentes terapéuticos (p. ej. anticuerpos) para generar reactivos destructores específicos del tipo celular (Youle, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

Otros agentes citotóxicos incluyen ribonucleasas citotóxicas como lo describe Goldenberg en la patente de EE. UU. N.º 6.653.104. Las realizaciones de la invención también se refieren a radioinmunoconjugados donde un radionúclido que emite partículas alfa o beta está acoplado de manera estable al anticuerpo, o fragmentos de unión del mismo, con o sin el uso de un agente formador de complejos. Dichos radionúclidos incluyen emisores beta tales como Fósforo-32, Escandio-47, Cobre-67, Galio-67, Itrio-88, Itrio-90, Yodo-125, Yodo-131, Samario-153, Lutecio-177, Renio-186 o Renio-188, y emisores alfa tales como Astatina-211, Plomo-212, Bismuto-212, Bismuto-213 o Actinio-225.

Los ejemplos de restos detectables incluyen además, pero sin limitación, peroxidasa de rábano picante, acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa y luciferasa. Los ejemplos adicionales de materiales fluorescentes incluyen, pero sin limitación, rodamina, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, umbeliferona, diclorotriazinilamina, ficoeritrina y cloruro de dansilo. Los ejemplos adicionales de restos quimioluminiscentes incluyen, pero sin limitación, luminol. Los ejemplos adicionales de materiales bioluminiscentes incluyen, pero sin limitación, luciferina y aecuorina. Los ejemplos adicionales de materiales radiactivos incluyen, pero sin limitación, Yodo-125, Carbono-14, Azufre-35, Tritio y fósforo-32.

En diversas realizaciones, los agentes adicionales de la presente invención incluyen uno o más hemoderivados, factores estimulantes de colonias, citocinas y/o factores de crecimiento, antibióticos, agentes diluyentes y/o bloqueantes, agentes movilizantes o quelantes, trasplantes de células madre, antioxidantes o radicales libres y radioprotectores.

En algunas realizaciones, el hemoderivado es uno o más de factores de crecimiento hematopoyéticos, tales como filgrastim (p. ej. NEUPOGEN), un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que puede estar opcionalmente pegilado (p. ej. NEULASTA); sargramostim (LEUKINE); y un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y un KSF.

En algunas realizaciones, el agente adicional es una o más citocinas y/o factores de crecimiento que pueden conferir radioprotección al reponer y/o proteger las poblaciones de células madre radiosensibles. La radioprotección con efectos secundarios mínimos se puede lograr mediante el uso del factor de células madre (SCF, ligando c-kit), ligando Flt-3, y el fragmento IL-1b-rd de interleucina-1. La protección se puede lograr mediante la inducción de la proliferación de células madre (p. ej. mediante todas las citocinas mencionadas) y la prevención de su apoptosis (p. ej.*mediante* SCF). El tratamiento permite la acumulación de leucocitos y sus precursores antes de la irradiación, lo que permite una reconstitución más rápida del sistema inmunitario después de la irradiación. SCF rescata eficazmente ratones irradiados letalmente con un factor modificador de la dosis (DMF) en el intervalo 1,3-1,35 y también es eficaz contra el síndrome gastrointestinal. El ligando Flt-3 también proporciona una fuerte protección en ratones y conejos.

Varios factores, aunque no son citocinas por naturaleza, estimulan la proliferación de los inmunocitos y pueden usarse en combinación con las composiciones relacionadas con la flagelina en las dosis y regímenes descritos en el presente documento. Por ejemplo, 5-AED (5-androstenediol) es un esteroide que estimula la expresión de citocinas y aumenta la resistencia a las infecciones bacterianas y virales. Los compuestos sintéticos, tales como el tri-cloro(dioxoetilen-O,O'-)telurato de amonio (AS-101), también pueden usarse para inducir la secreción de numerosas citocinas y para la combinación con las composiciones relacionadas con la flagelina. Los factores de crecimiento y las citocinas también pueden usarse para proporcionar protección contra el síndrome gastrointestinal. El factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) promueve la proliferación y diferenciación en la mucosa intestinal, y aumenta la supervivencia celular posterior a la irradiación en las criptas intestinales. La citocina hematopoyética y el SCF radioprotector también pueden aumentar la supervivencia de las células madre intestinales y la supervivencia de los organismos a corto plazo asociada.

En ciertas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina se pueden añadir a un régimen de citocinas (p. ej. para FILGRASTIM (G-CSF) 2,5-5 µg/kg/d QD s.c. (100-200 µg/m²/d); para SARGRAMOSTIM (GM-CSF) 5-10 µg/kg/d QD s.c. (200-400 µg/m²/d); y/o para PEGFILGRASTIM (pegG-CSF) 6 mg una vez s.c.).

En algunas realizaciones, el antibiótico es uno o más de un agente antibacteriano (agentes anti-grampositivos y anti-

gramnegativos) y/o antifúngicos y/o antivíricos. A modo de ejemplo no limitante, en algunas realizaciones, el antibiótico puede ser una quinolona, p. ej. ciprofloxacino, levofloxacino, una cefalosporina de tercera o cuarta generación con cobertura de Pseudomonas: p. ej., cefepima, ceftazidima, o un aminoglucósido: p. ej. gentamicina, amikacina, penicilina o amoxicilina, aciclovir, vancomicina. En diversas realizaciones, el antibiótico se dirige a *Pseudomonas aeruginosa.*

En algunas realizaciones, el agente adicional es un agente diluyente y/o bloqueante. Por ejemplo, se pueden usar compuestos de yodo estable (p. ej. líquidos (ThyroShield) y el comprimido de KI (Iosat) (NUKEPILLS), Rad Block, I.A.A.A.M., NoRad, Life Extension (LEF), KI4U, NukeProtect, ProKI)). Se puede usar una dosis diaria de 130 mg de yoduro de potasio (KI) oral junto con las composiciones relacionadas con la flagelina.

En algunas realizaciones, el agente adicional es un agente movilizante o quelante. Los agentes movilizantes ilustrativos incluyen propiltiouracilo y metimazol, que pueden reducir la retención de tiroides de compuestos radiactivos. Además, las composiciones relacionadas con la flagelina pueden usarse junto con el aumento de fluidos orales a un paciente humano para promover la excreción. Los agentes quelantes ilustrativos son solubles en agua y se excretan en la orina. Los agentes quelantes ilustrativos incluyen DTPA y EDTA. El dimercaprol forma quelatos estables con mercurio, plomo, arsénico, oro, bismuto, cromo y níquel y, por lo tanto, puede considerarse para el tratamiento de la contaminación interna con los radioisótopos de estos elementos. La penicilamina forma quelatos con el cobre, hierro, mercurio, plomo, oro, y posiblemente otros metales pesados.

En algunas realizaciones, el agente adicional es un trasplante de células madre (p.ej. trasplante de médula ósea, PBSCT, MSCT). En algunas realizaciones el trasplante de células madre es Remestemcel-L (Osiris) de CLT -008 (Cellerant).

En algunas realizaciones, el agente adicional es un antioxidante o radical libre. Los antioxidantes y los secuestrantes de radicales libres que pueden usarse en la práctica de la invención incluyen, pero sin limitación, tioles, tales como cisteína, cisteamina, glutatión y bilirrubina; amifostina (WR-2721); vitamina A; vitamina C; vitamina E; y flavonoides tales como la albahaca sagrada (Ocimum sanctum), orientina y vicenina.

En algunas realizaciones, el agente adicional puede ser un radioprotector, p. ej. un antioxidante (p.ej. amifostina y vitamina E, gamma tocotrienol (un resto de vitamina E) y genisteína (un subproducto de la soja)), una citocina (p. ej. un factor de células madre), un factor de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento de queratinocitos), un esteroide (p. ej. 5-androstenediol), tricloro(dioxoetilen-O,O')telurato de amonio, agentes protectores del tiroides (p. ej. yoduro potásico (KI) o yodato potásico (KIO_3) (p. ej. líquidos (ThyroShield) y el comprimido de KI (Iosat) (NUKEPILLS), Rad Block, I.A.A.A.M., No-Rad, Life Extension (LEF), KI4U, NukeProtect, ProKI)), agentes antináuseas, agentes antidiarreicos, antieméticos *(*(p. ej. antieméticos profilácticos orales) tales como granisetrón (KYTRIL), ondansetrón (ZOFRAN) y bloqueadores de 5-HT3 con o sin) dexametasona, analgésicos, ansiolíticos, sedantes, terapia de citocinas, y antibióticos.

El lavado gástrico y los eméticos, que se pueden usar como agentes adicionales, se pueden usar para vaciar el estómago de manera rápida y completa después de la ingestión de materiales tóxicos. Los purgantes, laxantes y enemas, que también se pueden usar como agentes adicionales, pueden reducir el tiempo de residencia de los materiales radiactivos en el colon. Otros agentes adicionales incluyen resinas de intercambio iónico que pueden limitar la absorción gastrointestinal de radionucleidos ingeridos o inhalados, ferrocianuro férrico (azul de Prusia) y alginatos, que se han utilizado en seres humanos para acelerar la excreción fecal de cesio-137.

En otras realizaciones adicionales, el agente adicional puede ser un agente usado para tratar trastornos relacionados con la radiación, tales como, por ejemplo, 5-AED (Humanetics), Ex-RAD (Onconova), Dipropionato de beclometasona (Soligenix), endotoxina destoxificada, EA-230 (Exponential Biotherapies), ON-01210.Na (Onconova), Sotrombomodulina alfa (PAION), Remestemcel-L (Osiris), BIO-100, BIO-200, BIO-300, BIO-400, BIO-500 (Humanetics), CLT-008 (Cellerant), EDL-2000 (RxBio), Homspera (ImmuneRegen), MnDTEIP (Aeolus Pharmaceuticals), RLIP-76 (Terapio), y RX-100 y RX 101 (RxBio).

Además, en algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) se pueden usar en combinación con protección; reducción del tiempo de exposición a la radiación; y uso de los agentes para reducir la exposición corporal (p. ej. usos de guantes, mascarilla facial, visera, ropa protectora (p. ej. trajes anticontaminación tales como TYVEK ANTI-C SUITS o MOPP-4)).

Vectores virales que codifican agentes terapéuticos y células que los expresan

En diversas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) de la presente invención se expresan por vectores virales y células transformadas. Por ejemplo, los vectores virales y las células humanas transformadas descritas en el presente documento pueden expresar las presentes composiciones. En una realización, el vector viral o las células humanas que expresan el agente terapéutico son capaces de expresar el agente en la proximidad de un tumor. Las células se pueden modificar *in vivo,* o como alternativa las células modificadas *ex vivo* se pueden administrar a un paciente mediante métodos, tal como mediante inyección.

En una realización, la célula es una célula tumoral. Para la transformación *ex vivo*, dichas células tumorales se pueden irradiar para eliminar la capacidad de la célula para replicarse, como se sabe en la técnica, manteniendo la expresión transitoria del agente terapéutico después de la administración. Para la transformación *in vivo*, se pueden preferir los vectores de expresión no integrativos.

En ciertas realizaciones, la célula tumoral es autóloga o endógena. En el primer caso, la célula tumoral se extrae de un paciente, se transfecta o transduce con una construcción que codifica el agente terapéutico y se reintroduce en el paciente, por ejemplo después de irradiación. En el último caso, la célula tumoral se transforma *in vivo* por administración local de una construcción apropiada como se describe en el presente documento.

En una realización alternativa, la célula tumoral modificada es alogénica. La célula tumoral alogénica se puede mantener por lo tanto en una línea celular. En este caso, la célula puede seleccionarse de la línea celular, irradiarse e introducirse en el paciente.

Las células humanas modificadas capaces de producir las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) pueden prepararse transfectando o transduciendo las células con un vector de expresión que codifica el agente terapéutico. Los vectores de expresión para la expresión de las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales), o una combinación de agentes terapéuticos se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

En diversas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) se pueden administrar a un paciente en forma de una o más construcciones de ácido nucleico.

En una realización, la construcción comprende un vector retroviral. Los vectores retrovirales son capaces de integrar permanentemente ADN que codifica composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) en el genoma celular. Por tanto, en el caso de la manipulación *ex vivo* de células autólogas o alogénicas, se pueden preparar líneas celulares estables que producen constitutivamente las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales). En una realización, las células se irradian antes de la administración a un paciente. Las células irradiadas producen las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) durante un período limitado de tiempo.

En una realización, la construcción de expresión comprende un vector SFV, que demuestra altos niveles de expresión transitoria en células de mamífero. El vector SFV se describe, por ejemplo, en Lundstrom, Expert Opin. Biol. Ther. 3:771-777 (2003). Por tanto, en el caso de la manipulación *in vivo* de células endógenas en un paciente, se puede lograr la expresión transitoria de altos niveles de las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales).

Los sistemas capaces de expresar la proteína recombinante *in vivo* se conocen en la técnica. A modo de ejemplo, el sistema puede usar el sistema de expresión de anticuerpos mediada por 2A divulgado en Fang *et al.*, Nature Biotech. 23(5): 584-590 (2005) y la publicación de patente de EE. UU. N.º 2005/0003506. Se contemplan otros sistemas conocidos en la técnica, y también se pueden adaptar para producir las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) *in vivo* tal como se describe en el presente documento.

En diversas realizaciones, la administración de la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) que expresa las células divulgadas en el presente documento o los agentes de la invención divulgados en el presente documento se pueden combinar con la administración de citocinas que estimulan las células presentadoras de antígeno tales como el factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos factor (GM-CSF), el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), la interleucina 3 (IL-3), la interleucina 12 (IL-12), interferón, etc., o vacunas celulares capaces de expresar tales citocinas. En algunas realizaciones, la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) que expresa células se modifican adicionalmente para expresar tales citocinas. Se pueden emplear proteínas y/o citocinas adicionales que se sabe que aumentan la proliferación y secreción de linfocitos T, tales como IL-1, IL-2, B7, anti-CD3 y anti-CD28 de forma simultánea o secuencial con las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) de la invención para aumentar la respuesta inmunitaria y/o estimular vías coestimuladoras y/o inducir la activación/proliferación de linfocitos T efectores.

Vectores y métodos de transformación

Los vectores de expresión que codifican las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) pueden ser virales o no virales. Se prefieren los vectores virales para uso *in vivo.* Los vectores de expresión de la invención comprenden un ácido nucleico que codifica las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales), o un complemento de las mismas, unidos operativamente a una región de control de la expresión, o complemento de la misma, que es funcional en una célula de mamífero. La región de control de la expresión es capaz de dirigir la expresión del ácido nucleico que codifica el agente bloqueante y/o estimulante unido operativamente de manera que el agente bloqueante y/o estimulante se produce en una célula humana transformada con el vector de

expresión.

Las regiones de control de la expresión son polinucleótidos reguladores (a veces referidos aquí como elementos), tales como promotores y potenciadores, que influyen en la expresión de un ácido nucleico unido operativamente.

Una región de control de la expresión de un vector de expresión de la invención es capaz de expresar ácido nucleico codificante unido operativamente en una célula humana. En una realización, la célula es una célula tumoral. En otra realización, la célula es una célula no tumoral.

En una realización, la región de control de la expresión confiere expresión regulable a un ácido nucleico unido operativamente. Una señal (a veces denominada estímulo) puede aumentar o disminuir la expresión de un ácido nucleico unido operativamente a dicha región de control de la expresión. Dichas regiones de control de la expresión que aumentan la expresión en respuesta a una señal a menudo se denominan inducibles. Dichas regiones de control de la expresión que disminuyen la expresión en respuesta a una señal a menudo se denominan reprimibles. Normalmente, la cantidad de aumento o disminución conferida por tales elementos es proporcional a la cantidad de señal presente; cuanto mayor es la cantidad de señal, mayor es el aumento o disminución de la expresión.

En una realización, la presente invención contempla el uso de promotores inducibles capaces de efectuar un alto nivel de expresión de forma transitoria en respuesta a una señal. Cuando está en la proximidad de una célula tumoral, una célula transformada con un vector de expresión para las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) que comprenden dicha secuencia de control de la expresión es inducida para producir transitoriamente un alto nivel del agente exponiendo la célula transformada a una señal adecuada. Los ejemplos de regiones de control de la expresión inducibles incluyen aquellos que comprenden un promotor inducible que se estimula con una señal tal como un compuesto químico de molécula pequeña. Se pueden encontrar ejemplos particulares, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. números 5.989.910, 5.935.934, 6.015.709, y 6.004.491.

Las regiones de control de la expresión incluyen secuencias promotoras de longitud completa, tales como elementos promotores y potenciadores nativos, así como subsecuencias o variantes de polinucleótidos que conservan toda o parte de la función de longitud completa o no variante. Como se usa en el presente documento, el término "funcional" y las variantes gramaticales del mismo, cuando se usa en referencia a una secuencia de ácido nucleico, subsecuencia o fragmento, significa que la secuencia tiene una o más funciones de secuencia de ácido nucleico nativo (por ejemplo, secuencia no variante o no modificada).

Como se usa en el presente documento, "operativamente unido" se refiere a una yuxtaposición física de los componentes descritos de esta manera de forma que se les permite funcionar en su manera prevista. En el ejemplo de un elemento de control de la expresión en un enlace operable con un ácido nucleico, la relación es tal que el elemento de control modula la expresión del ácido nucleico. Normalmente, una región de control de la expresión que modula la transcripción se yuxtapone cerca del extremo 5' del ácido nucleico transcrito (es decir*.,* "en dirección 5'"). Las regiones de control de la expresión también se pueden localizar en el extremo 3' de la secuencia transcrita (es decir*,* "en dirección 3'") o dentro del transcrito (*p. ej.*, en un intrón). Los elementos de control de la expresión pueden localizarse a una distancia de la secuencia transcrita (*p. ej.*, de 100 a 500, 500 a 1000, 2000 a 5000, o más nucleótidos del ácido nucleico). Un ejemplo específico de un elemento de control de la expresión es un promotor, que generalmente se encuentra en 5' de la secuencia transcrita. Otro ejemplo específico de un elemento de control de la expresión es un potenciador, que puede estar localizado en 5' o 3' de la secuencia transcrita, o dentro de la secuencia transcrita.

Los sistemas de expresión funcionales en células humanas son bien conocidos en la técnica e incluyen sistemas virales. Generalmente, un promotor funcional en una célula humana es cualquier secuencia de ADN capaz de unirse a la ARN polimerasa de mamífero e iniciar la transcripción en dirección 3' de una secuencia codificante del ligando B7-H4 en ARNm. Un promotor tendrá una región de inicio de la transcripción, que generalmente está situada proximalmente al extremo 5' de la secuencia codificante, y normalmente una caja TATA localizada a 25-30 pares de bases en dirección 5' del sitio de inicio de la transcripción. Se cree que la caja TATA dirige la ARN polimerasa II para comenzar la síntesis de ARN en el sitio correcto. Un promotor también contendrá normalmente un elemento promotor en dirección 5' (elemento potenciador), normalmente localizado a 100 a 200 pares de bases en dirección 5' de la caja TATA. Un elemento promotor en dirección 5' determina la velocidad a la que se inicia la transcripción y puede actuar en cualquier orientación. De uso particular como promotores son los promotores de genes virales de mamíferos, ya que los genes virales a menudo están altamente expresados y tienen una amplia variedad de hospedadores. Los ejemplos incluyen el promotor temprano SV40, el promotor LTR del virus de tumor mamario de ratón, el promotor tardío principal de adenovirus, el promotor del virus del herpes simple y el promotor CMV.

Normalmente, la terminación de la transcripción y las secuencias de poliadenilación reconocidas por las células de mamífero son regiones reguladoras localizadas en 3' del codón de parada de la traducción y, por lo tanto, junto con los elementos promotores, flanquean la secuencia codificante. El extremo 3' del ARNm maduro está formado por la escisión post-traduccional específica de sitio y poliadenilación. Los ejemplos de señales de terminación de la transcripción y de poliadenilación incluyen las derivadas de SV40. Los intrones también pueden incluirse en construcciones de expresión.

Hay diversas técnicas disponibles para introducir ácidos nucleicos en células viables. Las técnicas adecuadas para la transferencia de ácido nucleico a células de mamíferos *in vitro* incluyen el uso de liposomas, electroporación, microinyección, fusión celular, sistemas poliméricos, DEAE-dextrano, transducción viral, el método de precipitación con fosfato de calcio, *etc.* Para la transferencia génica *in vivo*, también se pueden usar una serie de técnicas y reactivos, incluyendo liposomas; vehículos de administración a base de polímeros naturales, tales como quitosano y gelatina; los vectores virales también se prefieren para la transducción *in vivo*. En algunas situaciones, es deseable proporcionar un agente de direccionamiento, tal como un anticuerpo o ligando específico de una proteína de membrana de la superficie de la célula tumoral. Cuando se emplean liposomas, las proteínas que se unen a una proteína de la membrana de la superficie celular asociada con la endocitosis se pueden usar para dirigir y/o para facilitar la captación, p. ej., proteínas de la cápside o fragmentos de las mismas trópicas para un tipo de célula particular, anticuerpos contra proteínas que experimentan internalización en ciclos, proteínas que se dirigen a la localización intracelular y refuerzan la semivida intracelular. La técnica de la endocitosis mediada por receptores se describe, por ejemplo, por Wu *et al.*, J. Biol. Chem. 262, 4429-4432 (1987); y Wagner *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 3410-3414 (1990).

Cuando sea adecuado, también se pueden emplear agentes de administración de genes, tales como, p.ej., secuencias de integración. Numerosas secuencias de integración son conocidas en la técnica (véase, p. ej., Nunes-Duby *et al.*, Nucleic Acids Res. 26:391-406, 1998; Sadwoski, J. Bacteriol., 165:341-357, 1986; Bestor, Cell, 122(3):322-325, 2005; Plasterk *et al.*, TIG 15:326-332, 1999; Kootstra *et al.*, Ann. Rev. Pharm. Toxicol., 43:413-439, 2003). Estas incluyen recombinasas y transposasas. Los ejemplos incluyen Cre (Sternberg and Hamilton, J. Mol. Biol., 150:467-486, 1981), lambda (Nash, Nature, 247, 543-545, 1974), Flp (Broach, *et al.*, Cell, 29:227-234, 1982), R (Matsuzaki, *et al.*, J. Bacteriology, 172:610-618, 1990), cpC31 (véase, e.g., Groth *et al.*, J. Mol. Biol. 335:667-678, 2004), la bella durmiente, transposasas de la familia mariner (Plasterk *et al.*, supra), y componentes para integrar virus tales como AAV, retrovirus y antivirus que tienen componentes que proporcionan la integración del virus tales como las secuencias LTR de retrovirus o lentivirus y las secuencias ITR de AAV (Kootstra *et al.*, Ann. Rev. Pharm. Toxicol., 43:413-439, 2003).

Vectores virales

En un aspecto, la divulgación proporciona vectores de expresión para la expresión de las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) que son vectores virales. Se conocen muchos vectores virales útiles para la terapia génica (véase, p. ej., Lundstrom, Trends Biotechnol., 21: 1 17, 122, 2003.

Los ejemplos de vectores virales incluyen aquellos seleccionados de (LV), retrovirus (RV), adenovirus (AV), virus adenoasociados (VAA) y α virus, aunque también se pueden usar otros muchos vectores virales. Para los usos *in vivo*, se prefieren los vectores virales que no se integran en el genoma del hospedador, tales como los α virus y los adenovirus, prefiriéndose especialmente los α virus. Tipos de ejemplos de α virus incluyen el virus Sindbis, el virus de la encefalitis equina venezolana (VEE) y el virus Semliki Forest (SFV), prefiriéndose especialmente el SFV. Para los usos *in vitro*, se prefieren los vectores virales que se integran en el genoma del hospedador, tales como los retrovirus, AAV, y antivirus.

En una realización, el vector viral proporciona una expresión transitoria de alto nivel en una célula humana transducida.

En una realización, el vector viral no proporciona la integración del ácido nucleico que codifica la composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) en el genoma de una célula humana transducida.

En otra realización, el vector viral proporciona la integración del ácido nucleico que codifica las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) en el genoma de una célula humana transducida.

En una realización, la divulgación proporciona métodos de transducción de una célula humana *in vivo,* que comprende poner en contacto un tumor sólido *in vivo* con un vector viral de la invención.

En otra realización, la divulgación proporciona métodos de transducción de una célula humana *ex vivo,* que comprende poner en contacto una célula humana *ex vivo* con el vector viral de la invención. En una realización, la célula humana es una célula tumoral. En una realización, la célula humana es alogénica. En una realización, la célula tumoral precede del paciente. En una realización, la célula humana es una célula no tumoral, tales como, p. ej., una célula presentadora de antígeno (APC), o un linfocito T.

Las cubiertas de las partículas de virus pueden modificarse para alterar la especificidad y mejorar el direccionamiento a la célula/tejido, como se sabe bien en la técnica. Los vectores virales también se pueden administrar en otros vehículos, por ejemplo, liposomas. Los liposomas también pueden tener restos de direccionamiento unidos a su superficie para mejorar el direccionamiento a células/tejidos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona células humanas que expresan el agente terapéutico de la invención. En diversas realizaciones, las células humanas expresan el agente proximal a una célula tumoral de, por ejemplo, un paciente.

Métodos diagnósticos y predictivos

En algunos aspectos, la divulgación proporciona un método para identificar a un sujeto que puede responder al tratamiento con un agonista de TLR5. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para determinar si el tumor de un paciente expresa TLR5.

La expresión de TLR5 puede ser un marcador predictivo para determinar el grado y/o progresión del tumor o displasia de un paciente. En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento son útiles para determinar un grado y/o etapa tumoral de un cáncer particular.

El grado tumoral es un sistema utilizado para clasificar las células cancerosas en términos de en qué medida tienen un aspecto anormal en un microscopio y con qué rapidez es probable que el tumor crezca y se disemine. Al determinar el grado del tumor, se consideran muchos factores, incluyendo la estructura y el patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos utilizados para determinar el grado del tumor pueden variar con cada tipo de cáncer y son conocidos en la técnica.

El grado histológico, también llamado diferenciación, se refiere al grado en el que se parecen las células tumorales a las células normales del mismo tipo de tejido. El grado nuclear se refiere al tamaño y la forma del núcleo en las células tumorales y el porcentaje de células tumorales que se están dividiendo.

Basándose en la apariencia microscópica de las células cancerosas, los patólogos comúnmente describen el grado del tumor en cuatro grados de gravedad: Grados 1, 2, 3 y 4. Las células de los tumores de Grado 1 se parecen a las células normales y tienden a crecer y multiplicarse lentamente. Los tumores de grado 1 generalmente se consideran los menos agresivos en el comportamiento. Por el contrario, las células de los tumores de grado 3 o grado 4 no se ven como células normales del mismo tipo. los tumores de grado 3 y 4 tienden a crecer rápidamente y diseminarse más rápido que los tumores con un grado más bajo. El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer recomienda las siguientes directrices para clasificar los tumores: grado GX-no se puede evaluar el grado (grado indeterminado); G1-bien diferenciado (grado bajo); G2-moderadamente diferenciado (grado intermedio); G3-mal diferenciado (grado alto); y G4-indiferenciado (grado alto).

Los sistemas de clasificación son diferentes para cada tipo de cáncer. Por ejemplo, los patólogos usan el sistema Gleason para describir el grado de diferenciación de las células de cáncer de próstata. El sistema Gleason utiliza puntuaciones que van del grado 2 al grado 10. Las puntuaciones más bajas de Gleason describen tumores bien diferenciados, menos agresivos. Las puntuaciones más altas describen tumores mal diferenciados, más agresivos. Otros sistemas de clasificación incluyen, por ejemplo, el sistema Bloom-Richardson para el cáncer de mama y el sistema Fuhrman para el cáncer de riñón.

Las tasas de supervivencia al cáncer o las estadísticas de supervivencia pueden referirse al porcentaje de personas que sobreviven a un determinado tipo de cáncer durante un período de tiempo específico. Las estadísticas de cáncer a menudo usan una tasa de supervivencia global de cinco años. Por ejemplo, la tasa global de supervivencia a cinco años para el cáncer de vejiga es del 80 por ciento, 80 de cada 100 personas diagnosticadas con cáncer de vejiga vivían cinco años después del diagnóstico y 20 de cada 100 murieron en los cinco años siguientes al diagnóstico de cáncer de vejiga. Se pueden usar otros tipos de tasas de supervivencia, por ejemplo: la tasa de supervivencia libre de enfermedad (número de personas con cáncer que logran la remisión) y la tasa de supervivencia libre de progresión. (número de personas que todavía tienen cáncer, pero su enfermedad no progresa).

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento son útiles para establecer un grado tumoral para el diagnóstico o pronóstico de un cáncer particular, incluyendo el pronóstico de la tasa de supervivencia, la tasa de supervivencia libre de enfermedad y/o la tasa de supervivencia libre de progresión antes, durante y/o después de la administración de una composición relacionada con la flagelina (y/o agentes adicionales) divulgada en el presente documento y/o antes, durante y/o después de la administración de un agente o terapia contra el cáncer.

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento se usan como parte de un método de puntuación de grados tumorales para facilitar la selección y/o predecir el resultado del tratamiento. Por ejemplo, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento pueden usarse para diagnosticar o identificar el cáncer de un paciente como estadio I (p.ej. no localmente avanzado) prediciendo la necesidad de un tratamiento menos agresivo. Como alternativa, el agente terapéutico descrito en el presente documento puede usarse para diagnosticar o identificar el cáncer de un paciente como estadio II o III, (p.ej. el cáncer puede estar localmente avanzado) prediciendo la necesidad de un tratamiento más agresivo. De forma similar, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento pueden usarse para diagnosticar o identificar el cáncer de un paciente como estadio IV, o si es metastásico, prediciendo la necesidad de un tratamiento muy agresivo.

En algunas realizaciones, el cáncer no es resecable. Un cáncer no resecable es una neoplasia maligna que no se puede extirpar quirúrgicamente, ya sea por el número de focos metastásicos o porque se encuentra en una zona de peligro quirúrgico. En algunas realizaciones, el agente terapéutico descrito en el presente documento se usa como

parte de un método de tratamiento de tumores para facilitar la selección de la naturaleza y/o el momento/administración del tratamiento incluyendo, por ejemplo, administrando agentes anticancerosos que reducen el volumen tumoral, antes de la quimioterapia y/o tratamiento con radiación, y/o aumentar o disminuir la dosis de quimioterapia o radiación administrada a un paciente.

En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a múltiples fármacos. Por ejemplo, el paciente puede haberse sometido a uno o más ciclos de quimioterapia, sin una respuesta sustancial. Como alternativa o además, el tumor tiene uno o más marcadores de resistencia a múltiples fármacos. Por tanto, como se usa en el presente documento, el término resistente a múltiples fármacos significa un cáncer que no responde a al menos un ciclo de quimioterapia combinada, o como alternativa, se ha clasificado (por diagnóstico) como resistente a al menos dos de (incluido el agente comparable a) docetaxel, paclitaxel, doxorrubicina, epirubicina, carboplatino, cisplatino, vinblastina, vincristina, oxaliplatino, carmustina, fluorouracilo, gemcitabina, ciclofosfamida, ifosfamida, topotecán, erlotinib, etopósido, y mitomicina. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos descritos en el presente documento son útiles para establecer si el tumor responde a uno o más quimioterápicos, radioterapia y/u otra terapia contra el cáncer.

En otras realizaciones, el cáncer es una recurrencia después de la quimioterapia convencional de un cáncer inicial. Con frecuencia, el cáncer recurrente ha desarrollado resistencia a los medicamentos y, por lo tanto, es particularmente difícil de tratar y, a menudo, tiene un pronóstico desfavorable en cuanto a la supervivencia.

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento se usan como parte de un método de evaluación tumoral que equivale a un estado funcional. El estado funcional puede cuantificarse utilizando cualquier sistema y método para calificar el estado funcional de un paciente que se conoce en la técnica. La medida a menudo se usa para determinar si un paciente puede recibir quimioterapia, ajustarse la dosis y/o para determinar la intensidad de los cuidados paliativos. Existen varios sistemas de puntuación, incluida la puntuación de Karnofsky y la puntuación de Zubrod. Los sistemas de puntuación paralela incluyen la puntuación de la Evaluación Global del Funcionamiento (GAF), que se ha incorporado como el quinto eje del Manual de Diagnóstico y Estadística (DSM) de psiquiatría.

Un estado funcional mayor (*p. ej.*, de al menos aproximadamente el 80 %, o de al menos aproximadamente el 70 % utilizando el sistema de puntuación de Karnofsky) puede indicar el tratamiento para prevenir la progresión del estado de la enfermedad y mejorar la capacidad del paciente para aceptar la quimioterapia y/o la radioterapia. Por ejemplo, cuando el agente terapéutico descrito en el presente documento indica un estado funcional mayor, el paciente es ambulatorio y capaz de autocuidado. En otras realizaciones, cuando el agente terapéutico descrito en el presente documento indica un estado funcional bajo (*p. ej.*, menos de aproximadamente el 50 %, menos de aproximadamente el 30 %, o menos de aproximadamente el 20 % usando el sistema de puntuación de Karnofsky), el paciente está confinado en gran medida en una cama o en una silla y está discapacitado incluso para el autocuidado.

La puntuación de Karnofsky va de 100 a 0, donde 100 es salud "perfecta" y 0 es muerte. La puntuación puede emplearse a intervalos de 10, donde: aproximadamente el 100 % es normal, sin quejas, sin signos de enfermedad; aproximadamente 90 % es capaz de llevar una actividad normal, pocos síntomas o signos de enfermedad, aproximadamente 80 % es actividad normal con alguna dificultad, algunos síntomas o signos; aproximadamente 70 % es capaz de realizar el cuidado personal, no es capaz de realizar actividades o trabajos normales; aproximadamente 60 % requiere algo de ayuda, puede encargarse de la mayoría de los requisitos personales; aproximadamente 50 % requiere ayuda a menudo, requiere atención médica frecuente; aproximadamente 40 % está discapacitado, requiere cuidados y ayuda especiales; aproximadamente 30 % está gravemente discapacitado, se indica el ingreso hospitalario pero no hay riesgo de muerte; aproximadamente 20 % está muy enfermo, requiere ingreso urgente, requiere medidas de apoyo o tratamiento; y aproximadamente 10 % está moribundo, procesos de enfermedad mortal de rápida progresión.

El sistema de puntuación de Zubrod para el estado funcional incluye: 0, totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las funciones previas a la enfermedad sin limitación; 1, limitado en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, p. ej., trabajos domésticos ligeros, trabajo de oficina; 2, ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales, pero no puede realizar ninguna actividad laboral, más de aproximadamente el 50 % de las horas de vigilia; 3, capaz solo de cuidados personales limitados, confinado en la cama o silla más de aproximadamente el 50 % de las horas de vigilia; 4, totalmente discapacitado, no puede realizar ningún tipo de cuidado personal, totalmente confinado en la cama o silla; 5, muerte.

En algunas realizaciones, las muestras histológicas de tumores se clasifican usando el agente terapéutico descrito en el presente documento de acuerdo con Elston & Ellis, Histopathology, 1991, 19:403-10. En algunas realizaciones, el agente terapéutico descrito en el presente documento es útil para establecer un grado tumoral para el diagnóstico o pronóstico de un cáncer particular.

En algunas realizaciones, las composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento son útiles para evaluar un sujeto y/o una muestra de un sujeto (p.ej. un paciente con cáncer). En algunas realizaciones, la evaluación es uno o más de diagnóstico, pronóstico y/o respuesta al tratamiento.

El diagnóstico se refiere al proceso de intentar determinar o identificar una posible enfermedad o trastorno, tal como, por ejemplo, cáncer. El pronóstico se refiere a la predicción de un resultado probable de una enfermedad o trastorno, tal como, por ejemplo, cáncer. Un pronóstico completo a menudo incluye la duración esperada, la función y una descripción de la evolución de la enfermedad, tal como el deterioro progresivo, crisis intermitente, o crisis súbita, impredecible. La respuesta al tratamiento es una predicción del resultado médico de un paciente cuando recibe un tratamiento. Las respuestas al tratamiento pueden ser, a modo de ejemplo no limitante, respuesta patológica completa, supervivencia y probabilidad de recurrencia.

En diversas realizaciones, los métodos de diagnóstico y predicción descritos en el presente documento comprenden evaluar una presencia, ausencia o nivel de una proteína. En otra realización, los métodos descritos en el presente documento comprenden evaluar una presencia, ausencia o nivel de expresión de un ácido nucleico. Las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para estas mediciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden poner en contacto una muestra del tumor o células cultivadas del tumor con un agente terapéutico como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación incluye la medición de una muestra de tumor, incluyendo muestras de biopsia o muestras quirúrgicas. En algunas realizaciones, la biopsia es una biopsia humana. En diversas realizaciones, la biopsia es cualquiera de una muestra de tejido tumoral congelado, células cultivadas, células tumorales circulantes y una muestra de tejido tumoral embebida en parafina y fijada con formalina. En algunas realizaciones, la muestra de tumor puede ser una muestra de biopsia, tal como una muestra de tejido tumoral congelado (criosección). Como se conoce en la técnica, una criosección puede emplear un criostato, que comprende un microtomo dentro de un congelador. La muestra quirúrgica se coloca en un disco de tejido metálico que luego se asegura en un portabrocas y se congela rápidamente a aproximadamente -20 °C a aproximadamente -30 °C. La muestra está embebida en un medio similar a un gel que consiste en, por ejemplo, polietilenglicol y poli(alcohol vinílico). El tejido congelado se corta congelado con la porción de microtomo del criostato, y el corte se recoge opcionalmente en un portaobjetos de vidrio y se tiñe. En algunas realizaciones, la muestra de tumor puede ser una muestra de biopsia, tal como células cultivadas. Estas células pueden procesarse usando las técnicas habituales de cultivo celular que se conocen en la técnica. Estas células pueden ser células tumorales circulantes. En algunas realizaciones, la muestra de tumor puede ser una muestra de biopsia, tal como una muestra de tejido tumoral fijada en formalina y embebida en parafina (FFPE). Como se conoce en la técnica, se puede colocar una muestra de biopsia en un recipiente con formalina (una mezcla de agua y formaldehído) o algún otro líquido para convservarla. La muestra de tejido se puede colocar en un molde con cera de parafina caliente. La cera se enfría para formar un bloque sólido que protege el tejido. Este bloque de cera de parafina con el tejido embebido se coloca en un microtomo, que corta rebanadas muy finas del tejido. En ciertas realizaciones, la muestra de tumor contiene menos de aproximadamente 100 mg de tejido, o en ciertas realizaciones, contiene aproximadamente 50 mg de tejido o menos. La muestra de tumor (o biopsia) puede contener de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg de tejido, tal como aproximadamente 35 mg de tejido. El tejido se puede obtener, por ejemplo, como una o más (*p. ej.*, 1, 2, 3, 4, o 5) biopsias con aguja (*p. ej.*, usando una aguja de calibre 14 o de otro tamaño adecuado). En algunas realizaciones, la biopsia es una aspiración con aguja fina en la que se inserta una aguja larga y delgada en un área sospechosa y se usa una jeringa para extraer líquido y células para el análisis. En algunas realizaciones, la biopsia es una biopsia con aguja gruesa en la que se usa una aguja grande con una punta de corte durante la biopsia con aguja gruesa para extraer una columna de tejido de un área sospechosa. En algunas realizaciones, la biopsia es una biopsia asistida por vacío en la que un dispositivo de succión aumenta la cantidad de líquido y células que se extraen a través de la aguja. En algunas realizaciones, la biopsia es una biopsia guiada por imagen en la que se combina una biopsia con aguja con un procedimiento de imagen, tal como, por ejemplo, rayos X, tomografía computarizada (CT), resonancia magnética (MRI) o ecografía. En otras realizaciones, la muestra puede obtenerse mediante un dispositivo tal como el sistema de biopsia MAMMOTOME®, que es un sistema de biopsia guiado por láser, asistido por vacío para la biopsia de mama.

En algunas realizaciones, los métodos y/o evaluación diagnósticos y predictivos pueden dirigir el tratamiento (incluido el tratamiento con los agentes terapéuticos descritos en el presente documento). En una realización, la evaluación puede dirigir el uso o mantener la terapia adyuvante para después de la resección. La terapia adyuvante, también llamada tratamiento adyuvante, es un tratamiento que se administra además del tratamiento primario, principal o inicial. A modo de ejemplo no limitante, la terapia adyuvante puede ser un tratamiento adicional generalmente administrado después de la cirugía donde se ha eliminado toda la enfermedad detectable, pero donde sigue habiendo un riesgo estadístico de recidiva debido a una enfermedad oculta. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos descritos en el presente documento se usan como terapia adyuvante en el tratamiento de un cáncer. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos descritos en el presente documento se usan como la única terapia adyuvante en el tratamiento de un cáncer. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos descritos en el presente documento se mantienen como terapia adyuvante en el tratamiento de un cáncer. Por ejemplo, si es poco probable que un paciente responda a un agente terapéutico descrito en el presente documento o que tenga una respuesta mínima, el tratamiento puede no administrarse en interés de la calidad de vida y para evitar la toxicidad innecesaria de quimioterapias ineficaces. En estos casos, se pueden usar los cuidados paliativos.

los agentes terapéuticos descritos en el presente documento se administran como una terapia neoadyuvante antes de la resección. En ciertas realizaciones, la terapia neoadyuvante se refiere a la terapia para reducir y/o degradar el tumor antes de cualquier cirugía. En algunas realizaciones, la terapia neoadyuvante significa quimioterapia administrada a

pacientes con cáncer antes de la cirugía. En algunas realizaciones, terapia neoadyuvante significa un agente terapéutico descrito en el presente documento que se administra a pacientes con cáncer antes de la cirugía. Los tipos de cáncer para los que comúnmente se considera la quimioterapia neoadyuvante incluyen, por ejemplo, mama, colorrectal, ovárico, del cuello uterino, vejiga, y pulmón. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos

descritos en el presente documento se usan como terapia adyuvante en el tratamiento de un cáncer. En algunas realizaciones, el uso es previo a la resección. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos descritos en el presente documento se mantienen como terapia neoadyuvante en el tratamiento de un cáncer. Por ejemplo, si es poco probable que un paciente responda a un agente terapéutico descrito en el presente documento o que tenga una respuesta mínima, el tratamiento puede no administrarse en interés de la calidad de vida y para evitar la toxicidad innecesaria de quimioterapias ineficaces. En estos casos, se pueden usar los cuidados paliativos.

Sujetos y/o animales

En algunas realizaciones, el sujeto y/o animal es un mamífero, p. ej., un ser humano, ratón, rata, cobaya, perros, gato, caballo, vaca, cerdo, conejo, oveja, o primate no humano, tal como un mono, chimpancé,o babuino. En otras realizaciones, el sujeto y/o animal no es un mamífero, tal como, por ejemplo, un pez cebra. En algunas realizaciones, el sujeto y/o el animal pueden comprender células marcadas con fluorescencia (con, por ejemplo, GFP). En algunas realizaciones, el sujeto y/o animal es un animal transgénico que comprende una célula fluorescente.

En algunas realizaciones, el sujeto y/o animal es un ser humano. En algunas realizaciones, el ser humano es un ser humano pediátrico. En otras realizaciones, el ser humano es un ser humano adulto. En otras realizaciones, el ser humano es un ser humano geriátrico. En otras realizaciones, el ser humano se puede denominar como un paciente.

En ciertas realizaciones, el ser humano tiene una edad en el intervalo de aproximadamente 0 meses a aproximadamente 6 meses de edad, de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 meses de edad, de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 meses de edad, de aproximadamente 18 a aproximadamente 36 meses de edad, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 años de edad, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 años de edad, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 años de edad, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 años de edad, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25 años de edad, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 años de edad, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35 años de edad, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40 años de edad, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45 años de edad, de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 años de edad, de aproximadamente 50 a aproximadamente 55 años de edad, de aproximadamente 55 a aproximadamente 60 años de edad, de aproximadamente 60 a aproximadamente 65 años de edad, de aproximadamente 65 a aproximadamente 70 años de edad, de aproximadamente 70 a aproximadamente 75 años de edad, de aproximadamente 75 a aproximadamente 80 años de edad, de aproximadamente 80 a aproximadamente 85 años de edad, de aproximadamente 85 a aproximadamente 90 años de edad, de aproximadamente 90 a aproximadamente 95 años de edad o de aproximadamente 95 a aproximadamente 100 años de edad.

En otras realizaciones, el sujeto es un animal no humano y, por lo tanto, la invención se refiere al uso veterinario. En una realización específica, el animal no humano es una mascota doméstica. En otra realización específica, el animal no humano es un animal de ganado.

Kits

La divulgación proporciona kits que pueden simplificar la administración de cualquier agente descrito en el presente documento. Un ejemplo de kit de la invención comprende cualquier composición descrita en el presente documento en forma de forma farmacéutica. En una realización, la forma farmacéutica unitaria es un envase, tal como una jeringa precargada, que puede ser estéril, conteniendo cualquier agente descrito en el presente documento y un vehículo, diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además una etiqueta o instrucciones impresas que instruyen sobre el uso de cualquier agente descrito en el presente documento. El kit también puede incluir un espéculo de tapa, anestésico tópico y un agente de limpieza para el lugar de administración. El kit también puede comprender además uno o más agentes adicionales descritos en el presente documento. En una realización, el kit comprende un envase que contiene una cantidad eficaz de una composición de la invención y una cantidad eficaz de otra composición, tal como la descrita en el presente documento.

Definiciones

Las siguientes definiciones se usan en relación con la invención divulgada en el presente documento. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Como se usa en el presente documento, "un", "uno", "uno/a", o "el/la" puede significar uno o más de uno.

Además, el término "aproximadamente" cuando se usa en relación con una indicación numérica referenciada significa

la indicación numérica referenciada más o menos hasta 10 % de esa indicación numérica referenciada. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 50" cubre el intervalo de 45 a 55.

Una "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con usos médicos, es una cantidad que es eficaz para proporcionar un tratamiento, prevención o reducción medible en la tasa de patogénesis de una enfermedad de interés.

Como se usa en el presente documento, algo "disminuye" si una lectura de actividad y/o efecto se reduce en una cantidad significativa, tal como en al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, o más, hasta e incluyendo al menos aproximadamente el 100 %, en presencia de un agente o estímulo en relación con la ausencia de dicha modulación. Como entenderá un experto en la materia, en algunas realizaciones, la actividad disminuye y algunas lecturas posteriores disminuirán pero otras pueden aumentar.

Por el contrario, la actividad "aumenta" si una lectura de actividad y/o efecto aumenta en una cantidad significativa, por ejemplo en al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, al menos aproximadamente el 98 %, o más, hasta e incluyendo al menos aproximadamente el 100 % o más, al menos aproximadamente 2 veces, al menos aproximadamente 3 veces, al menos aproximadamente 4 veces, al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 6 veces, al menos aproximadamente 7 veces, al menos aproximadamente 8 veces, al menos aproximadamente 9 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, en presencia de un agente o estímulo, respecto a la ausencia de dicho agente o estímulo.

Como se cita en el presente documento, todos los porcentajes composicionales son en peso de la composición total, a menos que se especifique de otro modo. Como se usa en el presente documento, el término "incluir" y sus variantes, está destinado a ser no limitativo, de tal modo que citar artículos en una lista no excluya otros artículos similares que también pueden ser útiles en las composiciones y métodos de esta tecnología. De forma similar, los términos "puede" y "podría" y sus variantes están destinados a ser no limitativos, de tal modo que citar que una realización puede o podría comprender ciertos elementos o características no excluye otras realizaciones de la presente tecnología que no contienen esos elementos o características.

Aunque el término abierto "que comprende" como sinónimo de términos tales como que incluye, que contiene o que tiene, se usa en el presente documento para describir y reivindicar la invención, la presente invención, o realizaciones de la misma, puede describirse como alternativa usando términos alternativos tales como "que consiste en" o "que consiste esencialmente en".

Como se usa en el presente documento, las palabras "preferido" y "preferentemente" se refieren a realizaciones de la tecnología que ofrecen ciertos beneficios, en ciertas circunstancias. Sin embargo, también pueden ser preferentes otras realizaciones, en las mismas circunstancias u otras. Asimismo, citar una o más realizaciones preferentes no implica que otras realizaciones no sean útiles, y no pretende excluir otras realizaciones del ámbito de la invención.

La cantidad de composiciones descritas en el presente documento necesarias para lograr un efecto terapéutico puede determinarse empíricamente de acuerdo con procedimientos convencionales para el propósito particular. Generalmente, para la administración de los agentes terapéuticos (p.ej. composiciones relacionadas con la flagelina (y/o agentes adicionales) descritas en el presente documento) para fines terapéuticos, los agentes terapéuticos se administran a una dosis farmacológicamente eficaz. Una "cantidad farmacológicamente eficaz", "dosis farmacológicamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz", o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para producir el efecto fisiológico deseado o una cantidad capaz de lograr el resultado deseado, particularmente para tratar el trastorno o enfermedad. Una cantidad eficaz como se usa en el presente documento incluiría una cantidad suficiente para, por ejemplo, retrasar el desarrollo de un síntoma del trastorno o enfermedad, alterar el curso de un síntoma del trastorno o enfermedad (*p. ej*., ralentizar la progresión de un síntoma de la enfermedad), reducir o eliminar uno o más síntomas o manifestaciones del trastorno o enfermedad, y revertir un síntoma de un trastorno o enfermedad. Por ejemplo, la administración de agentes terapéuticos a un paciente que padece cáncer proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando la afección subyacente se erradica o mejora, sino también cuando el paciente refiere una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados con la enfermedad, p. ej*.,* una disminución en la masa tumoral, una disminución en las células tumorales circulantes, un aumento en la supervivencia libre de progresión. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno subyacente, independientemente de si produce una mejoría.

Las cantidades eficaces, la toxicidad y la eficacia terapéutica se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales experimentales, p.ej., para determinar la DL50 (la dosis letal para aproximadamente el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en

aproximadamente el 50 % de la población). La dosificación puede variar dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. La relación de la dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción DL50/DE50. En algunas realizaciones, se prefieren composiciones y métodos que exhiben índices terapéuticos grandes. Una dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos *in vitro*, incluyendo, por ejemplo, ensayos de cultivo celular. También, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración plasmática circulante que incluye la CI50 determinada en cultivo celular, o en un modelo en animales apropiado. Los niveles de las composiciones descritas en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Los efectos de cualquier dosis particular se pueden controlar mediante un bioensayo adecuado. La dosis puede ser determinada por un médico y ajustada, según sea necesario, para adaptarse a los efectos observados del tratamiento.

En ciertas realizaciones, el efecto dará como resultado un cambio cuantificable de al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 70 % o al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, el efecto dará como resultado un cambio cuantificable de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 70 %, o incluso aproximadamente el 90 % o más. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno subyacente, independientemente de si produce una mejoría.

En ciertas realizaciones, una cantidad farmacológicamente eficaz que tratará el cáncer modulará los síntomas normalmente en al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 % o al menos aproximadamente el 50 %. En realizaciones ilustrativas, dichas modulaciones tendrán como resultado, por ejemplo, cambios estadísticamente significativos y cuantificables en los números de células cancerosas.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Diseño de composiciones relacionadas con la flagelina con eficacia mejorada respecto a CBLB502.

a. Análisis de la relación estructura-actividad (SAR):

Los resultados del análisis, que incluyeron una combinación de mutagénesis dirigidas al sitio y deleciones se ilustran en la **FIG. 2.** Las variantes resultantes de CBLB502 se expresaron en *E. coli,* se purificaron y caracterizaron por: (i) afinidad de la unión relativa en un sistema libre de células mediante un ensayo de polarización fluorescente (FP) basado en la competencia con un fragmento purificado recombinante de ectodominio de TLR5 de origen de pez y (ii) eficacia de la señalización relativa mediante un ensayo de indicador de luciferasa basado en células utilizando CBLB502 de tipo silvestre como referencia (como se describe en Yoon *et al.* (2012)). Este análisis confirmó el papel de los segmentos de aminoácidos y ciertos restos del dominio D1 en la formación de interfaces primarias y secundarias predichas a partir de la estructura 3D (**FIG**. **3**). También reveló la importancia del dominio D0 para la señalización (pero no la unión primaria) aunque el papel real de este dominio seguía siendo desconocido. Este análisis también reveló que solo el segmento C terminal de D0 (C_D0) es esencial, mientras que el segmento N terminal se puede eliminar sin pérdida de actividad de señalización (como en, por ejemplo, la variante de deleción S33 (SEQ ID NO: 17)).

El ensayo *in vivo* de la actividad de señalización de los mutantes en la interfaz primaria y secundaria, así como la variante de deleción delta-DO de CBLB502 revelaron una correlación con los datos de señalización *in vitro.* Esto se estableció mediante la inyección de dosis variables de los mutantes respectivos (proteínas recombinantes purificadas y destoxificadas) en ratones informadores de NF-κB-luciferasa y la medición de la actividad de luciferasa en varios órganos (Véase **FIG. 4,** paneles A-E).

Brevemente, los ratones indicadores de NF-κB luciferasa se inyectaron s.c. con mutantes de CBLB502 (tres ratones por grupo) tal como se indicó. Las cantidades relativas de inyección utilizadas se basaron en su eficacia de señalización en ensayos de indicador de NF-κB basados en células. Los órganos se recolectaron 3 horas después de la inyección y se congelaron rápidamente en hielo seco. Los homogeneizados de tejidos se prepararon por pulverización de órganos seguido de lisis usando tampón RIPA suplementado con inhibidores de la proteasa. Para los ensayos de luciferasa, se mezclaron 20 µl de cada lisado con 30 µl de reactivo de luciferina (sistema de ensayo de luciferasa Bright-Glo, Promega Inc.) y la actividad de luciferasa se cuantificó usando un luminómetro. La actividad de luciferasa se normalizó en función de la concentración de proteína medida con el ensayo de Bradford. Los resultados demuestran que si bien la respuesta en el hígado observada para el mutante S33 aumentó moderadamente aproximadamente 3 veces, este mutante mostró un aumento mucho más fuerte (> 10 veces con la misma dosis de 0,3 µg) observada en la vejiga y en el intestino grueso.

Durante el SAR sistemático adicional, se generó un gran número de variantes truncadas y se caracterizaron principalmente por la actividad de señalización (usando un ensayo de bioactividad CBLB502 basado en luciferasa o estándar usando el sistema indicador LacZ). Estas deleciones (parcialmente ilustradas por diagramas en la **FIG. 5**)

permitió refinar los límites del núcleo esencial mínimo y abordar una posible relevancia de la longitud (de 33 aa a 12 aa) y la posición de la etiqueta (terminal N frente a C terminal), así como probar la posibilidad de minimizar una región conector (como en la construcción "33ML" (SEQ ID NO: 35)).

En la Tabla 2 se proporciona una lista de variantes de CBLB502 que comprende un análisis SAR extenso. Entre las observaciones más importantes, sin desear quedar ligado a la teoría, se encuentra en principio la posibilidad de eliminar al menos la mitad del segmento C_D0 nativo, dejando solo su mitad N terminal (470-485) protegida por la etiqueta His C terminal (la presencia de la caperuza es esencial para la actividad ya que la variante 33-485 pierde aproximadamente el 90 % de la actividad de señalización, véase la Tabla 2). Estas observaciones tomadas en conjunto sugieren, sin desear quedar ligado a la teoría, que el dominio D0 tiene solo una contribución menor (si la hay) a las interacciones directas con TLR5, y su papel puede estar limitado al mantener la integridad estructural del dominio D1. Por otro lado, el segmento residual C_D0 (470-485) no se puede eliminar ni reemplazar por la mitad C terminal de C_D0 (485-504) u otras secuencias (p. ej. fragmento de GFP como en CGD1 o el segmento N-DO como en una nueva construcción MF233 (SEQ ID NO: 123), véase a continuación la Tabla 2). Al mismo tiempo, algunos de los restos polares podrían ser reemplazados por alanina en este segmento sin una pérdida apreciable de actividad (véase la Tabla 2).

Tabla 2: Deleción/variantes de fusión de CBLB502

	ID de variante de CBLB502	Breve descripción	Longitud (aa)	Composición modular (diseño)	Objetivos	Conclusiones	CE50 relativa frente a 502		
							Unión (FP)	Señalización (Luc)	Señalización (LacZ)
	502	Punto de partida - construcción original	329	Etiqueta 6xH-EK (33aa -"N-Etiqueta-HEK") - ND0_ND1* (1-178)- Conector-CD1_CD0* (401-504) [*aa 32-44; región radial N terminal (NS); aa 464-469 región radial C terminal (CS)]			1,6	1,0	1,5
	SY3	Delta D0; descrita anteriormente	262	Etiqueta 6xH-Trombina (37aa. "N-Etiqueta-HT") - ND1 (Inicio en aa 33) - Conector16 - CD1 (Term en aa466)			**2,9**	**185**	**309**
1	**445**	Delta CD0; CD1 truncado	272	N-Etiqueta-HT - ND0_ND1 - Conector16 - CD1 (Term en aa 443)	¿Importancia del fragmento C terminal del dominio D0 (CD0) y 26 aa C terminal del fragmento D1 (CD1) en la señalización?	La deleción del fragmento CD0 solo tiene un efecto significativo - aproximadamente 50 - 100 veces menos de actividad. El truncamiento adicional de 26 aa C terminal del fragmento D1 conduce casi a una pérdida de actividad (al menos 700 veces)	**0,4**	**141000**	**694**
2	**461**	Delta CD0; CD1 truncado	289	N-Etiqueta-HT - ND0 - ND1 - Conector16 - CD1 (Term en aa 460)			ND	**97**	**105**
3	**467**	Delta CDO	295	N-Etiqueta-HT - ND0 - ND1 - Conector16 - CD1 (Term en aa 466)			**1,0**	**71**	**57**
4	**470CT**	Delta CD0; Etiqueta C mínima	274	ND0 - ND1 - Conector16 - CD1 (Term en aa 469) - etiqueta 6xH-trombina (13 aa; Etiqueta C)			ND	**44**	**38**
5	**S33**	Delta ND0; Etiqueta N terminal	300	N-Etiqueta-HT - ND1 (Inicio en aa 33) - Conector16-CD1 - CD0	**[La variante CBLB502-S33 se caracterizó *in vivo*]**	**[La variante S33 mostró una FC mejorada y una mayor actividad *in vivo* mediante FD, ratones Luc e en radioprotección].**	**0,8**	1,4	ND
6	**33CT**	Delta ND0; Etiqueta C terminal	275	ND1 (Inicio en aa 33) - Conector16 - CD1 - CD0 - Etiqueta C			ND	**2,3**	ND
7	**37CT**	Delta ND0	273	ND1 (Inicio en aa 37) - Conector16 - CD1 - CD0 - Etiqueta C	¿Contribución del fragmento N terminal del dominio D0 (ND0) y región radial N terminal (NS; aa 32 - 44) a la señalización?	La deleción del fragmento ND0 y el truncamiento de NS tiene poco efecto en la actividad (1,5 - 3,5 veces de disminución), independientemente de la posición de la etiqueta.	ND	**3,2**	ND
8	**N45**	Delta ND0	288	N-Etiqueta-HT - ND1 (Inicio en aa45) - Conector16 - CD1 - CD0			ND	**3,6**	ND
9	**45CT**	Delta ND0	285	ND1 (Inicio en aa 45) - Conector16 - CD1 - CD0 - Etiqueta C "larga" (34 aa)			ND	**3,5**	ND

(continuación)

	ID de variante de CBLB502	Breve descripción	Longitud (aa)	Composición modular (diseño)	Objetivos	Conclusiones	CE50 relativa frente a 502		
							Unión (FP)	Señalización (Luc)	Señalización (LacZ)
10	**33-485**	Delta ND0; CD0 truncado	281	N-Etiqueta-HT - ND1 (Inicio en aa 33) - Conector16- CD1 - CD0 (Term en aa485)	¿Fragmento esencial mínimo de CD0?	El truncamiento de 20 aa C terminal de CD0 conduce a una actividad 11 x menor	ND	**11**	ND
11	**33ML**	Delta ND0; Conector minimizado, CD1 truncado	250	ND1 (Inicio en aa 33) - Conectores - CD1 (Inicio en aa413) - CD0 - Etiqueta C	La hipótesis basada en la estructura - minimizar el conector y tener el inicio de CD1 en el aa 413 (104 en CBL502). Confirmado		ND	1,5	1,6
12	**MF227C**	basado en 33ML; Deleción dentro de CD0	227	ND1 (Inicio en aa 33) - Conector3 - CD1 - CD0 (deleción de aa 470 - 492)- Etiqueta C	Continuar con ensayo para minimización adicional basado en 33ML.	La parte N terminal de CD0 es esencial (pérdida 5x)	ND	ND	**5,5**
13	**MF227N**	basado en 33ML; ND1 truncado	227	ND1 (aa 33 - 152)- Conector3 - CD1 - CD0 - Etiqueta C		La parte C terminal de ND1 (aa 153 - 175, conector) es indispensable.	ND	ND	**159**
14	**485CT**	basado en 33ML; CD0 truncado	233	ND1 - Conector3 - CD1 - CD0 (Term en aa485) - Etiqueta C		El CD0 parcial (aa 470 - 485) + "caperuza" C terminal (Trombina/6xEtiqueta His) conserva la actividad completa (en la construcción con pérdida 11x en 33-485 con etiqueta N)	ND	ND	**1,2**
15	**485D**	basado en 485CT; deleción Q439::F442	229	ND1 - Conector3 - CD1 - CD0 (Term en aa485) - Etiqueta C; deleción Q439::F442		Detrimental (pérdida 44x) - define los límites	ND	ND	**44**
16	**SY3CT**	Delta D0; conector mínimo; Etiqueta C terminal	217	ND1 - Conector3 - CD1 - Etiqueta C	Hipótesis; La adición de la caperuza C terminal del dominio D1 con la etiqueta C puede dar la variante activa más corta.	**Solo parcialmente cierto:** Esta variante es > 20x más activa que la versión con la etiqueta N terminal (SY3). Todavía es peor que 502 en 16x.	ND	ND	**16**
17	**NGD1**	Fusión: Fragmento GFP N terminal (1-157)-D1	380	GPF (aa 1 - 157) - Conector7 - ND1 - Conector3 - CD1 - Etiqueta C	Hipótesis: (1) la adición de la caperuza (N terminal y C terminal por separado, o conjuntamente) del dominio D1 solo puede estabilizarlo y activarlo. Utilizamos los fragmentos N terminal y C terminal de GFP para la adición de la caperuza. (2) La fusión de los fragmentos N terminal y C terminal de	(1) la caperuza GFP N terminal no tiene utilidad; El C terminal aporta actividad a 1/8 de 502; (2) la fusión de GFP fue fluorescente pero no activa	ND	ND	**58**
18	**CGD1**	Fusión: D1 - fragmento GFP terminal (158-238)	303	ND1 - Conector3 - CD1 - Conector7' - GFP (aa 158 - 238) - Etiqueta C			ND	ND	**8**
19	**GD1G**	Fusión: N-GFP (1157)-D1 -C-GFP (158-238)	466	GFP (aa 1 - 157) - Conector7 - ND1 - Conector3 - CD1 - Conector7' - GFP (aa158 - 238) - Etiqueta C			ND	ND	**259**

(continuación)

	ID de variante de CBLB502	Breve descripción	Longitud (aa)	Composición modular (diseño)	Objetivos	Conclusiones	CE50 relativa frente a 502		
							Unión (FP)	Señalización (Luc)	Señalización (LacZ)
					GFP con el dominio D1 en lugar de D0 (Mutante GD1G) puede estabilizar el dominio D1, y nos permite seguir su conformación estabilizada a través de la reconstitución de la fluorescencia de GFP*				
20	**CPM194**	Permutante circular: CD1 (413-469)// ND1 (33-152)	194	CD1 - Conector3- ND1 (Term en aa152) - Etiqueta C	Explorando un enfoque alternativo en la estabilización de D1 usando la técnica de permutante circular.	Hasta la fecha, infructuoso. Una proteína no plegada. La otra está plegada pero inactiva	ND	ND	**N/A**
21	**CPM217**	Permutante circular: CD1 (413-469)// ND1 (33-175)	217	CD1 - Conector3- ND1 (Term en aa175) - Etiqueta C			ND	ND	**1112**
	Ghosh I Hamilton ADS Reqan, L. Antiparallel leucine zipper-directed protein reassembly: application to the green fluorescent protein. J. Am. Chem. Soc. 122, 5668-5659 (2000).								

Jeong, J. *et al.* Monitoring of conformational change in maltose binding protein using split green fluorescent protein. Biochem. Biophys. Res. Commun. 339, 647-651. (2006).
Latz E, Verma A, Visintin A, Gong M, Sirois CM, *et al.* (2007) Ligand-induced conformational changes allosterically activate Toll-like receptor 9. Nature. **Immunology 8: 772-779.**

En resumen, la variante CBLB502-485CT ("CBLB533" (SEQ ID NO: 71)) representa el resultado de la minimización final de CBLB502 sin pérdida de actividad de señalización (al menos *in vitro*). Esta variante (233 aa de longitud) es 30 % más corta que CBLB502 (329 aa). (Véase la **FIG. 5**).

La caracterización *in vivo* se realizó para el intermedio clave en la minimización: - CBLB502-S33 (SEQ ID NO: 17) sin segmento N_D0 eliminado y la etiqueta N terminal de 33aa original **(FIG. 5).** La proteína purificada recombinante respectiva mostró una actividad de señalización casi completa *in vitro* (Tabla 2). Sorprendentemente, los primeros resultados del ensayo *in vivo* en ratones indicadores de NF-κB-Luc realizados conjuntamente con CBLB502 revelaron una potencia sustancialmente mayor de CBLB502-S33 *in vivo* (**FIG**. **6**) basado en la imagen de Xenogen. Un análisis más cuantitativo de la actividad de luciferasa en órganos individuales mostró que si bien la respuesta en el hígado aumentó moderadamente, aproximadamente 3 veces, se observó una mejora mucho más fuerte (> 10 veces, con la misma dosis de 0,3 µg) en la vejiga y en el intestino grueso (**FIG**. **7**).

Es importante destacar que, también se observó una respuesta mayor a nivel de potencia de radioprotección (**FIG**. **8**).

Esta observación sugiere, sin desear quedar ligado a la teoría, que una variante minimizada de CBLB502 puede usarse eficazmente para indicaciones contra el síndrome de radiación aguda (ARS) a dosis más bajas. Esta mayor potencia también puede manifestarse en modo de radiomitigación (administración posterior a la exposición). Esta expectativa está corroborada por la fuerte respuesta de citocinas observada (**FIG**. **9**) incluyendo las citocinas clave (G-CSF e IL-6) seleccionadas como biomarcadores FD de CBLB502 y que han demostrado ser mecánicamente esenciales para su actividad de radiomitigación (Burdelya *et al.* 2008).

Una razón aparente del aumento correlacionado de la actividad de CBLB502-S33 *in vivo* a nivel de la señalización de NF-κB, radioprotección y producción de citocinas (FD) es una FC sustancialmente mejorada (**FIG**. **10**). La persistencia mejorada de CBLB502-S33 en plasma podría reflejar una mayor estabilidad a la proteólisis o, lo más probable, una "captura" menos eficiente en ciertos órganos/tejidos (p.ej. en el hígado) y una eliminación más lenta de la circulación, lo que aumenta la exposición de otros tejidos. La última interpretación proporciona evidencia adicional de la contribución de tales tejidos (p.ej. células de sangre periférica) al mecanismo de acción del fármaco.

A modo de resumen no limitante, la caracterización de CBLB502-S33 mostró que el análisis SAR y la minimización iterativa proporcionan variantes de proteínas biológicamente activas con propiedades farmacológicas mejoradas. Esta información se utilizó para diseñar, manipular y caracterizar el diseño definitivo de CBLB533.

Los resultados SAR sugieren el diseño definitivo de CBLB533 basado en la variante CBLB502-485CT (con o sin mutaciones adicionales). Esta proteína se puede producir en cantidad suficiente y ser caracterizada *in vivo* de forma similar al análisis realizado para el candidato principal intermedio CBLB502-S33 expandido adicionalmente mediante el ensayo de las propiedades de radiomitigación. Es importante destacar que, proporcionaron un andamio óptimo para diseñar el candidato a fármaco Nextgen desinmunizado CBLB543.

Ejemplo 2: Diseño de composiciones relacionadas con la flagelina con antigenicidad reducida respecto a CBLB502.

Los anticuerpos anti-CBLB502 (preexistentes y/o provocados por el tratamiento con CBLB502) que muestran actividad neutralizante *in vitro* también deberían neutralizar su actividad de señalización de NF-κB (y, por lo tanto, terapéutica). Esto se confirmó en experimentos directos en ratones (**FIG**. **11**). De hecho, la inyección de sueros humanos neutralizantes de CBLB502 o anticuerpos monoclonales en ratones indicadores de luciferasa NF-κB anula completamente la actividad luciferasa en lisados de órganos (vivos).

En este experimento, cinco grupos de ratones indicadores de NF-κB (3 por grupo) fueron inyectados por vía intravenosa con (1) PBS (2) suero no neutralizante, (3) suero neutralizante (sangrado del día 15) (4) mAb 7C (5) mAb 11D y los animales se desangraron después de 45 minutos. Los anticuerpos monoclonales se usaron a la dosis de 100 µg por ratón. Se inyectó CBLB502 (1 µg) por vía subcutánea a todos los ratones una hora después de la inyección inicial de anticuerpos. Se tomaron imágenes de los animales tres horas después de la inyección de CBLB502 y se extrajo el hígado para la preparación de lisados. Los resultados de este estudio se muestran en la Tabla 3.

La actividad específica de la luciferasa se midió según el siguiente protocolo. Se usó un bio-pulverizador para triturar las muestras de hígado en el hielo seco. Se añadieron 750 µl de 1x tampón de lisis indicador (Promega N.º cat E397A) + 1x cóctel de inhibidor de proteasa (PIC, sigma P8340) y la mezcla homogeneizada se centrifugó a 13.000 rpm a 4 °C durante 30 minutos. El sobrenadante se recogió en un tubo Eppendorf limpio y se midió la concentración de proteína del sobrenadante. Se añadieron 20 µl de sobrenadante y 20 µl de tampón de luciferasa (Promega E2620). Todo se normalizó a la muestra de proteína más baja y se agregó en consecuencia, y el volumen del sobrenadante se ajustó usando el tampón de lisis con PIC. La actividad de luciferasa se midió en un lector de placas.

Tabla 3: Neutralización *in vivo* de CBLB502 por inyección de antisueros y anticuerpos (neutralizantes y no neutralizantes) en ratones indicadores.

Resultados del ensayo de anticuerpos anti-CBLB502				
N.º de muestra	ID de la muestra	Grupo de estudio	NAb % de inhibición	Título de anti-CBLB502
1	N.º 1-1	PBS	-1,08	0
2	N.º 1-2	PBS	-4,68	0
3	N.º 1-3	PBS	0,51	0
4	N.º 2-1	Suero humano no neutralizante	1,77	0
5	N.º 2-2	Suero humano no neutralizante	-5,38	0
6	N.º 2-3	Suero humano no neutralizante	0,15	0
7	N.º 3-1	Suero humano neutralizante	77,37	19462
8	N.º 3-2	Suero humano neutralizante	86,04	20879
9	N.º 3-3	Suero humano neutralizante	83,52	17000
10	N.º 4-1	MAb 7C no neutralizante	5,18	791
11	N.º 4-2	MAb 7C no neutralizante	1,21	487
12	N.º 4-3	MAb 7C no neutralizante	2,63	858
13	N.º 5-1	MAb 11D neutralizante	44,81	114496
14	N.º 5-2	MAb 11D neutralizante	49,41	87249
15	N.º 5-3	MAb 11D neutralizante	54,48	109475
*Los sueros humanos se diluyeron 10 veces con PBS para las inyecciones				
**Ambos MAb, 7C y 11D, se utilizaron a 2 mg/ml en PBS para las inyecciones				
***Las muestras de suero de ratón se recogieron 1 hora después de las inyecciones de Ab				

A continuación se proporciona un breve resumen (y se ilustra en las Tablas 4, y 5 y **FIG. 12**).

Tabla 4: Cartografía de epítopos de CBLB502 y desinmunización

Proteína	Andamio	Mutaciones	Longitud (aa)	Señalización	Neutralización por anticuerpos (mejora de CI50 frente a S02)									Nota
				CE50 normalizada por CBLB502	mAB4D11	mAb11D04	NSP79	NSP85	NSP99	NSP61	NSP103	P12	P14	
MIM1	basado en 502	N455A; N457A	329	0,9	Ninguna mejora en la neutralización con ninguno de los anticuerpos									1
MIM2	basado en 502	N455A; N457A; R460A	329	1,2										
MIM3	basado en 502	N448A; N451A; N455A, N457A; R460A	329	4,6										
MIM4	basado en 502	Q439::F442 deletion; N448A; N451A; N455A, N457A; R460A	329	37										
MIM5	basado en 502	Q439A; N440K; R441A; N448A; N451A; N455A, N457A; R460A	329	54										
33MIMX	basado en S33	N68A; F131A; Q142A; E153A; T154A; N440A; D443A; S444A;T447A	300	1,3	~10 x	4-5X	Ninguna mejora			2x	1x	~3 x	~2 x	2
MIXN	basado en 33ML	N68A; F131A; Q142A; E153A; T154A	250	1,5	~10 x	~10 x						4-5X	4-5X	3
MIXC	basado en 33ML	N440A; D443A; S444A;T447A	250	1,5	~10 x	~10 x						peor		
ME42	basado en 33ML	D42A; A45G	250	1,3	4x	5x				2x	2x	1x	1x	4
ME100	basado en 33ML	N100A; T102A	250	0,6	>5x	>10 x				3x	2x	1x	2x	
ME104	basado en 33ML	S104A; S106A; D107A	250	1,0	>5x	>10 x				>5 x	>5 x	1x	2x	
ME110	basado en 33ML	S110A; D113A	250	0,7	>5x	>10 x				3x	2x	1x	2x	
ME117	basado en 33ML	Q117A; E120A	250	0,8	5x	>10 x				2x	2x	1x	1x	
ME124P	basado en 33ML	R124A	250	*										
ME124	basado en 33ML	R124A; N127A; Q128A	250	0,9	3x	6x				2x	1x	3x	1x	
ME132	basado en 33ML	N132A; G133A	250	0,94	>5x	>10 x				4x	>5 x	2x	3x	
ME142	basado en 33ML	Q142A; K144A	250	0,3	>5x	>10 x				3x	>5 x	2x	2x	
ME150	basado en 33ML	N150S; D151A; G152A	250	0,5	>5x	>10 x				3x	2x	1x	2x	
ME468	basado en 33ML	Y468A; A469G; T470A; S473A	250	0,7	>5x	>10 x				2x	2x	4x	1x	
ME100/110	basado en 33ML	N100A; T102A; S110A; D113A	250	*										
ME104N	basado en 33ML	N100A; T102A; S104A; S106A; D107A; S110A; D113A	250	0,9	1x	2x				2x	2x	1x	1x	
33GPS	basado en 33ML	Deleción N100::D113. Sustituido con conector "GPSG"	240	*										
33MX	basado en 33ML	N68A; F131A; Q142A; E153; T154A; S104A; S106A; D107A; S110A; D113A; N132A; G133A; K144A; N127Q; N474Q	250	1,3	>4x	>4x		>2 x	>2 x			6x	7x	5

Tabla 5: Antigenicidad de las variantes de deleción de CBLB502 por valoración de anticuerpos (ELISA) con múltiples antisueros humanos

	Títulos											
	Placa 1. Suero pac. N.º 004 Día 15, CBLB502	Placa 2. Suero pac. N.º 006 Día 15, CBLB502	Placa 3. Suero pac. N.º 009 Día 15, CBLB502	Placa 4. Suero pac. N.º 010 Día 15, CBLB50	Placa 5. Suero pac. N.º 012 Día 15, CBLB502	Placa 6. Suero pac. N.º 008 Sin CBLB502	Placa 7. Suero pac. N.º 012 Sin CBLB502	Placa 8 MAb 7C Sin efecto	Placa 9 MAb 11D Neutralizante	Placa 10 MAb 12D Sin efecto	Placa 11 Ensayos Pab cabra CBLB502	Placa 12 Ensayos Pab conejo CBLB502
Deleción SY3	429687	319746	117275	261211	543635	3331	7023	1392	39297	11433	33248	41555
Deleción 467	414991	319843	160498	276131	626631	2413	8462	1619	39722	10233	35372	40853
Deleción S33	429436	322443	199057	264892	649834	9846	9490	1596	42485	11725	38755	39092
Deleción 445	67857	152052	21824	0521	150700	978	814	1470	8609	1677	40888	19077
Patrón ref. de CBLB502	519509	357298	296948	337398	761754	12082	23459	1547	52663	15364	59596	46738

	Título % de patrón de referencia de CBLB502											
	Placa 1. Suero pac. N.º 004 Día 15, CBLB502	Placa 2. Suero pac. N.º 006 Día 15, CBLB502	Placa 3. Suero pac. N.º 009 Día 15, CBLB502	Placa 4. Suero pac. N.º 010 Día 15, CBLB50	Placa 5. Suero pac. N.º 012 Día 15, CBLB502	Placa 6. Suero pac. N.º 008 Sin CBLB502	Placa 7. Suero pac. N.º 013 Sin CBLB502	Placa 8 MAb 7C Sin efecto	Placa 9 MAb 11D Neutralizante	Placa 10 MAb 12D Sin efecto	Placa 11 Ensayos Pab cabra CBLB502	Placa 12 Ensayos Pab conejo CBLB502
Deleción SY3	83	89	39	77	71	28	30	90	75	74	56	89
Deleción 467	80	90	54	82	82	20	36	105	75	67	59	87
Deleción S33	83	90	67	79	85	81	40	103	81	76	65	84
Deleción 445	13	43	7	17	20	8	4	95	16	10	89	41
Patrón ref. de CBLB502	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Los estudios iniciales se basaron en la predicción computacional de epítopos lineales, un análisis comparativo de antigenicidad (evaluado por ELISA con una serie de muestras de suero humano) para una serie de variantes truncadas, y la observación de que la variante de deleción 445 (véase en la Tabla 2 la composición) perdió significativamente la antigenicidad, lo que apunta a la existencia del epítopo principal dentro de un segmento de aminoácidos bastante corto (440 - 470). Sin embargo, el análisis de la antigenicidad en varios mutantes generados basado en esta premisa no confirmó estas predicciones (véase la **FIG. 12**).

Basándose en estas observaciones, en el siguiente trabajo, el enfoque se ajustó al uso de epítopos estructurales (potencialmente no contiguos) predichos (**FIG. 13**), probando en mutantes intermedios la "antigenicidad neutralizante" evaluada por el grado de inhibición neutralizando Abs en el ensayo de señalización. Hemos avanzado desde el uso de un andamio de CBLB502 de tamaño completo hasta al primer prototipo truncado CBLB502-S33 (véase en la Tabla 2 la composición), y su modificación adicional S33MX (SEQ ID NO: 150).

En la primera serie de mutantes diseñados, se logró un progreso sustancial en la disminución de la sensibilidad a los anticuerpos monoclonales neutralizantes y los antisueros neutralizantes producidos contra CBLB502. Se observó una mejora en una serie de sueros humanos normales que contenían un título apreciable no inducido de anticuerpos neutralizantes.

Para abordar este problema, se diseñó y caracterizó una serie adicional de mutantes.

Como resultado de estas iteraciones, la mayoría de los epítopos neutralizantes se cartografiaron y eliminaron sin pérdida de actividad de señalización (véase la Tabla 4).

Para diseñar la primera generación del candidato a prototipo de CBLB502 "desinmunizado" completamente activo (CBLB543), se realizó lo siguiente.

Los datos de la cartografía de epítopos obtenidos como se describe anteriormente (véase la Tabla 5) proporcionaron la base para el diseño definitivo del candidato a prototipo CBLB543 desinmunizado (CBLB502-S33MX (SEQ ID NO: 150)). Esta proteína fue diseñada y caracterizada por la actividad de señalización (sin cambios) y la antigenicidad neutralizante. Como se ilustra en la **FIG. 14** (véase en la Tabla 4 los datos individuales), en esta proteína la antigenicidad neutralizante se redujo sustancialmente en comparación con CBLB502. La comparación adicional con CBLB502-S33ML (SEQ ID NO: 35), un andamio truncado utilizado para el diseño del prototipo muestra que este efecto

se debe a una combinación de mutaciones y no a un tamaño reducido.

Ejemplo 3: Potencia y propiedades farmacológicas de las variantes desinmunizadas (CBLB502-33MX y CBLB502-S33).

Se llevaron a cabo estudios para evaluar las propiedades FC/FD de las composiciones relacionadas con flagelina seleccionadas. Específicamente, las propiedades FC/FD de la proteína parcialmente desinmunizada CBLB502-33MX se compararon con las de CBLB502. En consecuencia, este estudio estableció las características funcionales y farmacológicas de la nueva variante diseñada CBLB502-33MX con "antigenicidad neutralizante" sustancialmente reducida y, por lo tanto, resistente a la neutralización por anticuerpos neutralizantes humanos en el ensayo de señalización *in vitro*.

Fase en vivo del estudio FC/FD: se utilizaron 320 ratones C57Bl6 para el experimento en grupos de 10 ratones. Se inyectó por vía intravenosa CBLB502 (1 y 2 µg/kg) y 33MX (1 y 2 µg/kg). Los animales se sacrificaron después de 5 min, 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas y 24 horas después del tratamiento, y se recogieron muestras de plasma.

Mediciones FC: la concentración de CBLB502 y 33MX en las muestras de plasma se midió de acuerdo con el protocolo estándar basado en ELISA utilizando curvas de calibración de CBLB502 y 33MX.

Los resultados de las mediciones FC se ilustran en la **FIG. 15. FIG. 15,** los paneles A y B muestran la cuantificación de CBLB502 y 33MX en muestras de plasma de ratón. (BLQ - por debajo del límite de cuantificación). Por lo tanto, CBLB502-33MX tiene propiedades FC muy similares a las de la CBLB502 original, es decir, se elimina de la circulación a aproximadamente la misma velocidad. En consecuencia, las características FC de CBLB502 no se anulan por las mutaciones que fueron diseñadas para desinmunizar la construcción (p.ej. en el contexto de CBLB502-33MX).

Se utilizaron las mismas 320 muestras de plasma para el perfil de citocinas para el análisis de las propiedades FD de 33MX en comparación con CBLB502. Los datos (**FIG. 16**) muestran que CBLB502-33MX tiene un perfil FD muy similar al de la CBLB502 original. En consecuencia, las características FD de CBLB502 tampoco se anulan por las mutaciones que fueron diseñadas para desinmunizar la construcción (p.ej. en el contexto de CBLB502-33MX).

La señalización *in vivo* de la CBLB502 original se comparó con una variante intermedia CBLB502-S33 (minimizada, antes de la desinmunización) y CBLB502-33MX, el producto final de la desinmunización de la Fase I. Se usó un ensayo de indicador de NF-κB-luciferasa en ratones y se inyectó a los ratones una de las siguientes proteínas: CBLB502 (en dosis de 0,1 µg, 0,3 µg, 1 µg y 3 µg); CBLB502-S33 (en dosis de 0,1 µg, 0,3 µg, 1 µg y 3 µg); y CBLB502-33MX (en dosis de 0,1 µg, 0,3 µg, 1 µg y 3 µg). 3 horas después del tratamiento, los ratones fueron sacrificados y se extrajeron los siguientes órganos y se congelaron a -80 °C: hígado, vejiga, intestino delgado e intestino grueso, corazón, bazo, pulmones, cerebro y riñones. La actividad de luciferasa en lisados de órganos se midió usando la solución Bright-Glo Luciferase Assay (Promega) y se presentó como actividad de luciferasa específica (RLU/mg de proteína +/- EEM).

Los resultados del experimento mostrados en la **FIG. 17** demuestran que la capacidad de activación de NF-κB del candidato 33MX desinmunizado es similar a S33 y CBLB502 y en algunos órganos (por ejemplo, intestino grueso y pulmones) incluso excede la actividad de estas proteínas en algunos órganos.

Por lo tanto, entre otros, este ejemplo muestra que esta variante desinmunizada CBLB502-33MX conservó o excedió completamente en algunos parámetros la actividad biológica y las características farmacológicas de la CBLB502 original.

Ejemplo 4: Eficacia *in vivo* de 33MX en un modelo murino de irradiación local de cabeza y cuello.

Los efectos *in vivo* de 33MX en el contexto de la irradiación se evaluaron en varias dosis en comparación con CBLB502. El tratamiento se inyectó 1 h después de cada irradiación, evitando daños y acelerando la recuperación del tejido después de la irradiación fraccionada de H&N.

Se evaluaron seis grupos de 8 ratones y se enumeran en el orden en que se presentan los datos en la **FIG. 18** (en serie para 8 tipos de tejido, las barras identificadas de izquierda a derecha para cada tipo de tejido): Grupo 1 (vehículo): 6 Gy x 5 veces con un intervalo de 24 h (30 Gy total), inyección PBS-Tween 1 h después de cada IR, Grupo 6 (33MX, 0,03 µg): 6 Gy x 5 veces con un intervalo de 24 h (30 Gy total), inyección 0,03 µg 33MX 1 h después de cada IR, Grupo 5 (33MX, 0,1 µg): 6 Gy x 5 veces con un intervalo de 24 h (30 Gy total), inyección 0,1 µg 33MX 1 h después de cada IR, Grupo 4 (33MX, 0,3 µg): 6 Gy x 5 veces con un intervalo de 24 h (30 Gy total), inyección 0,3 µg 33MX 1 h después de cada IR, Grupo 3 (33MX, 1 µg): 6 Gy x 5 veces con un intervalo de 24 h (30 Gy total), inyección 1 µg 33MX 1 h después de cada IR, y Grupo 2 (CBLB502, 0,1 µg): 6 Gy x 5 veces con un intervalo de 24 h (30 Gy total), inyección 0,1 µg de CBLB502 1 h después de cada IR (se determinó que esta dosis era particularmente eficaz en un estudio independiente).

Se hizo un análisis histopatológico de todos los ratones del epitelio, lengua, esófago superior, glándulas salivares y

piel el día 10 después de la primera IR (día 0).

Los resultados del estudio se presentan en la **FIG 18.** Las puntuaciones de lesión se basan en la evaluación histológica de los cortes de tejido. La escala de los valores de puntuaciones: 0 para ausencia de lesión y 4 para la lesión más grave.

REFERENCIAS

1. Yoon SI, Kurnasov O, Natarajan V, Hong M, Gudkov AV, Osterman AL, Wilson IA., 2012. Structural Basis of TLR5-Flagellin Recognition and Signaling. Science 335:859-864 (PMID: 22344444)

2. Smith KD, Andersen-Nissen E, Hayashi F, Strobe K, Bergman MA, Barrett SL, Cookson BT, Aderem A. 2003. Toll-like receptor 5 recognizes a conserved site on flagellin required for protofilament formation and bacterial motility. Nat Immunol. 4:1247-53 (PMID: 14625549)

3. Mizel, S. B., A. P. West, R. R. Hantgan. 2003. Identification of a sequence in human Toll-like receptor 5 required for the binding of Gram-negative flagellin. J. Biol. Chem. 278:23624-23629 (PMID: 12711596)

4. Murthy, K. G., Deb, A., Goonesekera, S., Szabo, C. & Salzman, A. L. (2004) J. Biol. Chem. 279:5667-5675 (PMID: 14634022)

5. Andersen-Nissen E., Smith K. D., Strobe K. L., Barrett S. L., Cookson B. T., Logan S. M., Aderem A.(2005) Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102: 9247-9252 (PMID: 15956202)

6. Andersen-Nissen E, Smith KD, Bonneau R, Strong RK, Aderem A. 2007. A conserved surface on Toll-like receptor 5 recognizes bacterial flagellin. J Exp Med. 204:393-403 (PMID: 17283206)

7. Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, Strom E, Gleiberman AS, Gupta D, Kurnasov OV, Fort FL, Osterman AL, Didonato JA, Feinstein E, Gudkov AV., 2008. An agonist of Toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. Science 320:226-230 (PMID: 18403709).

8. Huleatt JW, Nakaar V, Desai P, Huang Y, Hewitt D, Jacobs A, Tang J, McDonald W, Song L, Evans RK *et al.* 2008. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2e to the TRL5 ligand flagellin. Vaccine. 26:201-214.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Cleveland BioLabs, Inc.
METT, Vadim

<120> COMPOSICIONES DE FLAGELINA Y USOS

<130> CLE-016PC

<150> US 62/031.116
<151> 2014-07-30

<150> US 62/110.744
<151> 02/02/2015

<150> US 62/117.366
<151> 17/02/2015

<160> 242

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 505
<212> PRT
<213> Salmonella dublin

<400> 1

```
Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1               5                  10                  15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
            20                  25                  30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
    50                  55                  60

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
                85                  90                  95

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
            100                 105                 110

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
        115                 120                 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
    130                 135                 140
```

```
Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
                165                 170                 175

Gly Pro Lys Glu Ala Thr Val Gly Asp Leu Lys Ser Ser Phe Lys Asn
            180                 185                 190

Val Thr Gly Tyr Asp Thr Tyr Ala Ala Gly Ala Asp Lys Tyr Arg Val
        195                 200                 205

Asp Ile Asn Ser Gly Ala Val Val Thr Asp Ala Ala Ala Pro Asp Lys
    210                 215                 220

Val Tyr Val Asn Ala Ala Asn Gly Gln Leu Thr Thr Asp Asp Ala Glu
225                 230                 235                 240

Asn Asn Thr Ala Val Asp Leu Phe Lys Thr Thr Lys Ser Thr Ala Gly
                245                 250                 255

Thr Ala Glu Ala Lys Ala Ile Ala Gly Ala Ile Lys Gly Gly Lys Glu
            260                 265                 270

Gly Asp Thr Phe Asp Tyr Lys Gly Val Thr Phe Thr Ile Asp Thr Lys
        275                 280                 285

Thr Gly Asp Asp Gly Asn Gly Lys Val Ser Thr Thr Ile Asn Gly Glu
    290                 295                 300

Lys Val Thr Leu Thr Val Ala Asp Ile Ala Thr Gly Ala Ala Asp Val
305                 310                 315                 320

Asn Ala Ala Thr Leu Gln Ser Ser Lys Asn Val Tyr Thr Ser Val Val
                325                 330                 335

Asn Gly Gln Phe Thr Phe Asp Asp Lys Thr Lys Asn Glu Ser Ala Lys
            340                 345                 350

Leu Ser Asp Leu Glu Ala Asn Asn Ala Val Lys Gly Glu Ser Lys Ile
        355                 360                 365

Thr Val Asn Gly Ala Glu Tyr Thr Ala Asn Ala Thr Gly Asp Lys Ile
    370                 375                 380

Thr Leu Ala Gly Lys Thr Met Phe Ile Asp Lys Thr Ala Ser Gly Val
```

```
385                 390                 395                 400

Ser Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
                405                 410                 415

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
            420                 425                 430

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr
        435                 440                 445

Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile
    450                 455                 460

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln
465                 470                 475                 480

Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val
                485                 490                 495

Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
            500                 505
```

<210> 2
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 2

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                  10                  15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp
            20                  25                  30

Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln
        35                  40                  45

Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
65                  70                  75                  80

Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
                85                  90                  95
```

```
Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
            100                 105                 110

Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
        115                 120                 125

Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser
    130                 135                 140

Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser
145                 150                 155                 160

Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
                165                 170                 175

Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
            180                 185                 190

Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val
        195                 200                 205

Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met
    210                 215                 220

Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
                245                 250                 255

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr
            260                 265                 270

Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile
        275                 280                 285

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln
    290                 295                 300

Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val
305                 310                 315                 320

Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
                325
```

<210> 3
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 3
taatacgact cactataggg g 21

<210> 4
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 4
attgcgcaga ccactgaagg 20

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 5

Leu Val Pro Arg Gly Ser
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 6

Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 7

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala
1 5 10

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 8

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala
1 5

<210> 9
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 9

Ala Ala Ser Ala Gly Ala Gly Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 10
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 10

Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
1 5 10

<210> 11
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 11

Gly Gly Gly Arg Thr Ser Ser Ser Ala Ala Ser Ala Gly Ala Gly Gln
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20

<210> 12
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 12

Gly Pro Ser Gly
1

<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 13

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe
1 5 10

<210> 14
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 14

Gly Ser Pro Gly
1

<210> 15
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 15

Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 16
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 16

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
1 5 10 15

<210> 17
<211> 300
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 17

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                  10                  15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
            20                  25                  30

Ser Ala Lys Asp Pro Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp
        35                  40                  45

Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
    50                  55                  60

Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln
65                  70                  75                  80

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
                85                  90                  95

Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
            100                 105                 110

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
        115                 120                 125

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
    130                 135                 140

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
                165                 170                 175
```

```
Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
        195                 200                 205

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
    210                 215                 220

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

Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
                245                 250                 255

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
            260                 265                 270

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala
        275                 280                 285

Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
    290                 295                 300
```

<210> 18
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 18
gcagattctg cagcaggctg gttgataatc tggcgcaggc taaccagg 48

<210> 19
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 19
tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 60

<210> 20
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 20
cctggttagc ctgcgccaga ttatcaacca gcctgctgca gaatctgc 48

<210> 21
<211> 936
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 21

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgtc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctaatatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt tgataa 936

<210> 22
<211> 281
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 22

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly

```
            20                  25                  30

Ser Ala Lys Asp Pro Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp
        35                  40                  45

Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
    50                  55                  60

Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln
65                  70                  75                  80

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
                85                  90                  95

Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
            100                 105                 110

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
        115                 120                 125

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
    130                 135                 140

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
                165                 170                 175

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
        195                 200                 205

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
    210                 215                 220

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

Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
                245                 250                 255

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
            260                 265                 270
```

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly
275 280

<210> 23
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 23

Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1 5 10 15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
20 25 30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
35 40 45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
50 55 60

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
65 70 75 80

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
85 90 95

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
100 105 110

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
115 120 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
130 135 140

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145 150 155 160

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
165 170 175

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
180 185 190

Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn

```
          195                 200                 205

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
                245                 250                 255

Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
            260                 265                 270

Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
        275                 280                 285

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
    290                 295                 300

His His Gly Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp Pro
                325
```

<210> 24
<211> 1005
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 24

atggcacaag tcattaatac aaacagcctg tcgctgttga cccagaataa cctgaacaaa 60

tctcagtcct cactgagttc cgctattgag cgtctgtcct ctggtctgcg tatcaacagc 120

gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt 180

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 240

gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 300

aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 360

gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag 420

gacaaccaga tgaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 480

caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaatt 540

tccggtggtg gtggtggaat tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc 600

gcagccaaga aaagtaccgc taacccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg 660

gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgtt ttgattcagc cattaccaac 720

cttggcaata cggtaaccaa tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat 780

gcaacggaag tttctaatat gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt 840

ctggcgcagg ctaaccaggt tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct 900

catcatcatc atcatcatgg tatggctagc atgactggtg gacagcaaat gggtcgggat 960

ctgtacgacg atgacgataa ggatccgtaa gtcgacaagc ttgcg 1005

<210> 25
<211> 31
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 25
cgaaagacca tatggcaggc caggcgattg c 31

<210> 26
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 26
cgcaagcttg tcgacttacg gatccttatc gtc 33

<210> 27
<211> 952
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 27

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacatat ggcaggccag gcgattgcta accgcttcac 120

ttctaatatc aaaggtctga ctcaggcttc ccgtaacgct aacgacggca tttctattgc 180

gcagaccact gaaggtgcgc tgaatgaaat caacaacaac ctgcagcgtg tgcgtgagtt 240

gtctgttcag gccactaacg ggactaactc tgattccgat ctgaaatcta tccaggatga 300

aattcagcaa cgtctggaag aaatcgatcg cgtttctaat cagactcaat ttaacggtgt 360

taaagtcctg tctcaggaca accagatgaa aatccaggtt ggtgctaacg atggtgaaac 420

cattaccatc gatctgcaaa aaattgatgt gaaaagcctt ggccttgatg ggttcaatgt 480

taattccccg ggaatttccg gtggtggtgg tggaattcta gactccatgg gtacattaat 540

caatgaagac gctgccgcag ccaagaaaag taccgctaac ccactggctt caattgattc 600

tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg gcaattcaaa accgctttga 660

ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg aactccgcgc gtagccgtat 720

cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct aaagcgcaga ttctgcagca 780

ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg caaaacgtcc tctctttact 840

ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggtatg gctagcatga ctggtggaca 900

gcaaatgggt cgggatctgt acgacgatga cgataaggat ccgtaagtcg ac 952

<210> 28
<211> 285
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 28

```
Met Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
1               5                  10                  15

Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln
            20                  25                  30

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
        35                  40                  45

Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
65                  70                  75                  80

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
                85                  90                  95

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
            100                 105                 110

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
        115                 120                 125

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
    130                 135                 140
```

```
Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
145                 150                 155                 160

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
                165                 170                 175

Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser
            180                 185                 190

Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
        195                 200                 205

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
    210                 215                 220

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

Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser
                245                 250                 255

His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln
            260                 265                 270

Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp Pro
        275                 280                 285
```

<210> 29
<211> 765
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 29

```
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac       60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt      120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg      180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc      240

ggaccatcag gtcaggatga attcagcaa cgtctggaag aaatcgatcg cgtttctaat       300

cagactcaat ttaacggtgt taaagtcctg tctcaggaca accagatgaa aatccaggtt      360

ggtgctaacg atggtgaaac cattaccatc gatctgcaaa aaattgatgt gaaaagcctt      420

ggccttgatg ggttcaatgt taattccccg ggaagtaccg ctaacccact ggcttcaatt      480
```

gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgc 540

tttgattcag ccattaccaa ccttggcaat acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc 600

cgtatcgaag atgctgacta tgcaacggaa gtttctaata tgtctaaagc gcagattctg 660

cagcaggctg gtacttccgt tctggcgcag gctaaccagg ttccgcaaaa cgtcctctct 720

ttactggttc cgcggggttc tcatcatcat catcatcatg gttaa 765

<210> 30
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 30

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gly Pro Ser Gly Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
85 90 95

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
100 105 110

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
115 120 125

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
130 135 140

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile
145 150 155 160

Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala
165 170 175

```
Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val
            180                 185                 190

Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala
        195                 200                 205

Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly
    210                 215                 220

Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser
225                 230                 235                 240

Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 31
<211> 32
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 31
gatatacata tgagcgggtt acggatcaac ag 32

<210> 32
<211> 29
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 32
agatctcccg gggaattaac attgaaccc 29

<210> 33
<211> 816
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 33

```
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt       60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac      120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag      180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat      240
```

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tggaccatca 300

ggtgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac 360

ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt 420

gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc 480

aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac ccactggctt caattgattc tgcattgtca 540

aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt 600

accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct 660

gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact 720

tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg 780

ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa gtcgac 816

<210> 34
<211> 240
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 34

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Gly Pro Ser Gly Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu
65 70 75 80

Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu
85 90 95

Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu
100 105 110

Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu
115 120 125

```
Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala
    130                 135                 140

Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu
145                 150                 155                 160

Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn
                165                 170                 175

Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp
            180                 185                 190

Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln
        195                 200                 205

Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly
225                 230                 235                 240
```

<210> 35
<211> 275
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 35

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
```

```
                100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
                165                 170                 175

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
        195                 200                 205

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
    210                 215                 220

Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
225                 230                 235                 240

Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
                245                 250                 255

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
            260                 265                 270

His His Gly
        275
```

<210> 36
<211> 828
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 36

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aatttccggt ggtggtggtg gaattctaga ctccatgggt 480

acattaatca atgaagacgc tgccgcagcc aagaaaagta ccgctaaccc actggcttca 540

attgattctg cattgtcaaa agtggacgca gttcgttctt ctctgggggc aattcaaaac 600

cgctttgatt cagccattac caaccttggc aatacggtaa ccaatctgaa ctccgcgcgt 660

agccgtatcg aagatgctga ctatgcaacg gaagtttcta atatgtctaa agcgcagatt 720

ctgcagcagg ctggtacttc cgttctggcg caggctaacc aggttccgca aaacgtcctc 780

tctttactgg ttccgcgggg ttctcatcat catcatcatc atggttaa 828

<210> 37
<211> 41
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 37
tctagacccg ggaagtaccg ctaacccact ggcttcaatt g 41

<210> 38
<211> 40
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 38
ccagtcatgt cgacttaacc atgatgatga tgatgatgag 40

<210> 39
<211> 55
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 39
ctcatcatca tcatcatcat ggttaagtcg acaagcttgc ggccgcagag ctcgc 55

<210> 40
<211> 846

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 40

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 41
<211> 753
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 41

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt ccgcaaaacg tcctctcttt actggttccg 720

cggggttctc atcatcatca tcatcatggt taa 753

<210> 42
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 42

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
```

```
                180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 43
<211> 1005
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 43

```
atggcacaag tcattaatac aaacagcctg tcgctgttga cccagaataa cctgaacaaa       60

tctcagtcct cactgagttc cgctattgag cgtctgtcct ctggtctgcg tatcaacggc      120

gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt      180

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt      240

gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact      300

aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg      360

gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag      420

gacaaccaga tgaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg      480

caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaatt      540

tccggtggtg gtggtggaat tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc      600

gcagccaaga aaagtaccgc taacccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg      660

gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgct ttgattcagc cattaccaac      720

cttggcaata cggtaaccaa tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat      780

gcaacggaag tttctaatat gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt      840

ctggcgcagg ctaaccaggt tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct      900

catcatcatc atcatcatgg tatggctagc atgactggtg gacagcaaat gggtcgggat      960

ctgtacgacg atgacgataa ggatccgtaa gtcgacaagc ttgcg                     1005
```

<210> 44
<211> 329
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 44

```
Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1               5                   10                  15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
            20                  25                  30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Gly Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
    50                  55                  60

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
                85                  90                  95

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
            100                 105                 110

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
        115                 120                 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
    130                 135                 140

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
                165                 170                 175

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
            180                 185                 190

Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
        195                 200                 205

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
```

```
    210                 215                 220

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
225                 230                 235                 240

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
                245                 250                 255

Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
            260                 265                 270

Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
        275                 280                 285

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
    290                 295                 300

His His Gly Met Ala Ser Met Thr Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp
305                 310                 315                 320

Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp Pro
                325
```

<210> 45
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 45
ctctggtcat atgatcaaca gcgcgaaaga cgatgc 36

<210> 46
<211> 46
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 46
tctagagtcg actattaagc cataccatga tgatgatgat gatgag 46

<210> 47
<211> 918
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 47

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacatat gatcaacagc gcgaaagacg atgcggcagg 120

ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt ctgactcagg cttcccgtaa 180

cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt gcgctgaatg aaatcaacaa 240

caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact aacgggacta actctgattc 300

cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg gaagaaatcg atcgcgtttc 360

taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag gacaaccaga tgaaaatcca 420

ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg caaaaaattg atgtgaaaag 480

ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaatt tccggtggtg gtggtggaat 540

tctagactcc atgggtacat taatcaatga agacgctgcc gcagccaaga aaagtaccgc 600

taacccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg gacgcagttc gttcttctct 660

gggggcaatt caaaaccgct ttgattcagc cattaccaac cttggcaata cggtaaccaa 720

tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat gcaacggaag tttctaatat 780

gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt ctggcgcagg ctaaccaggt 840

tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct catcatcatc atcatcatgg 900

tatggcttaa tagtcgac 918

<210> 48
<211> 273
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 48

Met Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn
1 5 10 15

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

Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
35 40 45

Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr
50 55 60

Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile
65 70 75 80

```
Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe
                85                  90                  95

Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val
            100                 105                 110

Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp
        115                 120                 125

Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn
145                 150                 155                 160

Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser
                165                 170                 175

Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly
            180                 185                 190

Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr
        195                 200                 205

Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr
    210                 215                 220

Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala
225                 230                 235                 240

Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu
                245                 250                 255

Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met
            260                 265                 270

Ala
```

<210> 49
<211> 333
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 49

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                  10                  15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
            20                  25                  30

Ser Ala Lys Asp Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
        35                  40                  45

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser
    50                  55                  60

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys
                85                  90                  95

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
            100                 105                 110

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg
        115                 120                 125

Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser
    130                 135                 140

Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile
145                 150                 155                 160

Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser
                165                 170                 175

Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
            180                 185                 190

Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp
        195                 200                 205

Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile
    210                 215                 220

Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys
225                 230                 235                 240

Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
                245                 250                 255
```

```
Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
            260                 265                 270

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
        275                 280                 285

Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met
    290                 295                 300

Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln
305                 310                 315                 320

Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
                325                 330
```

<210> 50
<211> 1002
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 50

```
atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa       60

atgggtcggg atctgtacga cctggttccg cgcggtagcg cgaaggatcc gatggcacaa      120

gtcattaata caaacagcct gtcgctgttg acccagaata acctgaacaa atctcagtcc      180

tcactgagtt ccgctattga gcgtctgtcc tctggtctgc gtatcaacag cgcgaaagac      240

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag      300

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat      360

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact      420

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc      480

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag      540

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt      600

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaat ttccggtggt      660

ggtggtggaa ttctagactc catgggtaca ttaatcaatg aagacgctgc cgcagccaag      720

aaaagtaccg ctaacccact ggcttcaatt gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt      780

cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgt tttgattcag ccattaccaa ccttggcaat      840

acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcaacggaa      900

gtttctaata tgtctaaagc gcagattctg cagcaggctg gtacttccgt tctggcgcag      960

gctaaccagg ttccgcaaaa cgtcctctct ttactgcgtt aa                        1002
```

<210> 51
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 51
ggcaattcaa aaccgttttg attaagccat taccaacctt gg 42

<210> 52
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 52
ccaaggttgg taatggctta atcaaaacgg ttttgaattg cc 42

<210> 53
<211> 906
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 53

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgat ggcacaagtc attaatacaa acagcctgtc gctgttgacc 240

cagaataacc tgaacaaatc tcagtcctca ctgagttccg ctattgagcg tctgtcctct 300

ggtctgcgta tcaacagcgc gaaagacgat gcggcaggcc aggcgattgc taaccgcttc 360

acttctaata tcaaaggtct gactcaggct tcccgtaacg ctaacgacgg catttctatt 420

gcgcagacca ctgaaggtgc gctgaatgaa atcaacaaca acctgcagcg tgtgcgtgag 480

ttgtctgttc aggccactaa cgggactaac tctgattccg atctgaaatc tatccaggat 540

gaaattcagc aacgtctgga agaaatcgat cgcgtttcta atcagactca atttaacggt 600

gttaaagtcc tgtctcagga caaccagatg aaaatccagg ttggtgctaa cgatggtgaa 660

accattacca tcgatctgca aaaaattgat gtgaaaagcc ttggccttga tgggttcaat 720

gttaattccc cgggaatttc cggtggtggt ggtggaattc tagactccat gggtacatta 780

atcaatgaag acgctgccgc agccaagaaa agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 840

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgtttt 900

gattaa 906

<210> 54
<211> 272

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 54

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                  10                  15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
            20                  25                  30

Ser Ala Lys Asp Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
        35                  40                  45

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser
    50                  55                  60

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys
                85                  90                  95

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
            100                 105                 110

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg
        115                 120                 125

Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser
    130                 135                 140

Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile
145                 150                 155                 160

Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser
                165                 170                 175

Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
            180                 185                 190
```

Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp
195 200 205

Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile
210 215 220

Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys
225 230 235 240

Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
245 250 255

Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
260 265 270

<210> 55
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 55
caatctgaac tccgcgcgtt gacgtatcta agatgctgac tatgc 45

<210> 56
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 56
gcatagtcag catcttagat acgtcaacgc gcggagttca gattg 45

<210> 57
<211> 966
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 57
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgat ggcacaagtc attaatacaa acagcctgtc gctgttgacc 240

cagaataacc tgaacaaatc tcagtcctca ctgagttccg ctattgagcg tctgtcctct 300

ggtctgcgta tcaacagcgc gaaagacgat gcggcaggcc aggcgattgc taaccgcttc 360

acttctaata tcaaaggtct gactcaggct tcccgtaacg ctaacgacgg catttctatt 420

gcgcagacca ctgaaggtgc gctgaatgaa atcaacaaca acctgcagcg tgtgcgtgag 480

ttgtctgttc aggccactaa cgggactaac tctgattccg atctgaaatc tatccaggat 540

gaaattcagc aacgtctgga agaaatcgat cgcgtttcta atcagactca atttaacggt 600

gttaaagtcc tgtctcagga caaccagatg aaaatccagg ttggtgctaa cgatggtgaa 660

accattacca tcgatctgca aaaaattgat gtgaaaagcc ttggccttga tgggttcaat 720

gttaattccc cgggaatttc cggtggtggt ggtggaattc tagactccat gggtacatta 780

atcaatgaag acgctgccgc agccaagaaa agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 840

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgtttt 900

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgttgacgt 960

atctaa 966

<210> 58
<211> 289
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 58

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
35 40 45

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser
50 55 60

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp
65 70 75 80

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys
85 90 95

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
100 105 110

```
Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg
        115                 120                 125

Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser
    130                 135                 140

Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile
145                 150                 155                 160

Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser
                165                 170                 175

Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
            180                 185                 190

Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp
        195                 200                 205

Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile
    210                 215                 220

Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys
225                 230                 235                 240

Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
                245                 250                 255

Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
            260                 265                 270

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
        275                 280                 285

Arg
```

<210> 59
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 59
cgtagccgta tcgaagatgc ttaataggca acggaagttt ctaatatg 48

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

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 60
catattagaa acttccgttg cctattaagc atcttcgata cggctacg 48

<210> 61
<211> 978
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 61
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgat ggcacaagtc attaatacaa acagcctgtc gctgttgacc 240

cagaataacc tgaacaaatc tcagtcctca ctgagttccg ctattgagcg tctgtcctct 300

ggtctgcgta tcaacagcgc gaaagacgat gcggcaggcc aggcgattgc taaccgcttc 360

acttctaata tcaaaggtct gactcaggct tcccgtaacg ctaacgacgg catttctatt 420

gcgcagacca ctgaaggtgc gctgaatgaa atcaacaaca acctgcagcg tgtgcgtgag 480

ttgtctgttc aggccactaa cgggactaac tctgattccg atctgaaatc tatccaggat 540

gaaattcagc aacgtctgga agaaatcgat cgcgtttcta atcagactca atttaacggt 600

gttaaagtcc tgtctcagga caaccagatg aaaatccagg ttggtgctaa cgatggtgaa 660

accattacca tcgatctgca aaaaattgat gtgaaaagcc ttggccttga tgggttcaat 720

gttaattccc cgggaatttc cggtggtggt ggtggaattc tagactccat gggtacatta 780

atcaatgaag acgctgccgc agccaagaaa agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 840

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgtttt 900

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 960

atcgaagatg cttaatag 978

<210> 62
<211> 295
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 62

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                  10                  15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
            20                  25                  30

Ser Ala Lys Asp Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser
        35                  40                  45

Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser
    50                  55                  60

Ala Ile Glu Arg Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp
65                  70                  75                  80

Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys
                85                  90                  95

Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala
            100                 105                 110

Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg
        115                 120                 125

Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser
    130                 135                 140

Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile
145                 150                 155                 160

Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser
                165                 170                 175

Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr
            180                 185                 190

Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp
        195                 200                 205

Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile
    210                 215                 220

Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys
225                 230                 235                 240

Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
                245                 250                 255
```

Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
260 265 270

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
275 280 285

Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala
290 295

<210> 63
<211> 990
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 63

atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60

atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca 120

aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgaacaaat ctcagtcctc actgagttcc 180

gctattgagc gtctgtcctc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctaatatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 960

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa 990

<210> 64
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 64
cgataaggat catatggcac aagtcattaa tac 33

<210> 65
<211> 78
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 65

agatctgtcg acttaaccat gatgatgatg atgatgagaa ccccgcggaa ccagtgcata 60

gtcagcatct tcgatacg 78

<210> 66
<211> 918
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 66

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg gcacaagtca ttaatacaaa cagcctgtcg 120

ctgttgaccc agaataacct gaacaaatct cagtcctcac tgagttccgc tattgagcgt 180

ctgtcctctg gtctgcgtat caacagcgcg aaagacgatg cggcaggcca ggcgattgct 240

aaccgcttca cttctaatat caaaggtctg actcaggctt cccgtaacgc taacgacggc 300

atttctattg cgcagaccac tgaaggtgcg ctgaatgaaa tcaacaacaa cctgcagcgt 360

gtgcgtgagt tgtctgttca ggccactaac gggactaact ctgattccga tctgaaatct 420

atccaggatg aaattcagca acgtctggaa gaaatcgatc gcgtttctaa tcagactcaa 480

tttaacggtg ttaaagtcct gtctcaggac aaccagatga aaatccaggt tggtgctaac 540

gatggtgaaa ccattaccat cgatctgcaa aaaattgatg tgaaaagcct tggccttgat 600

gggttcaatg ttaattcccc gggaatttcc ggtggtggtg gtggaattct agactccatg 660

ggtacattaa tcaatgaaga cgctgccgca gccaagaaaa gtaccgctaa cccactggct 720

tcaattgatt ctgcattgtc aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattcaa 780

aaccgttttg attcagccat taccaacctt ggcaatacgg taaccaatct gaactccgcg 840

cgtagccgta tcgaagatgc tgactatgca ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat 900

catcatggtt aagtcgac 918

<210> 67
<211> 274
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 67

```
Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn
1               5                   10                  15

Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg Leu
            20                  25                  30

Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
        35                  40                  45

Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala
    50                  55                  60

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
65                  70                  75                  80

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
                85                  90                  95

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
            100                 105                 110

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
        115                 120                 125

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
    130                 135                 140

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
145                 150                 155                 160

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
                165                 170                 175

Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly
            180                 185                 190

Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn
        195                 200                 205

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
    210                 215                 220
```

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
225 230 235 240

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
245 250 255

Asp Ala Asp Tyr Ala Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His
260 265 270

His Gly

<210> 68
<211> 40
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 68
agatctccgc ggaaccagac cagcctgctg cagaatctgc 40

<210> 69
<211> 795
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 69
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 70
<211> 702
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 70

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 71
<211> 233
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 71

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

```
Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Leu Val Pro Arg
    210                 215                 220

Gly Ser His His His His His His Gly
225                 230
```

<210> 72
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 72

```
aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg       60

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccgccc ttggcaatac ggtaaccaat      120
```

<210> 73
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 73

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
1 5 10 15

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

Ala Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn
35 40

<210> 74
<211> 46
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 74
gttcgttctt ctctgggggc aattgattca gccattaccg cccttg 46

<210> 75
<211> 46
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 75
caagggcggt aatggctgaa tcaattgccc ccagagaaga acgaac 46

<210> 76
<211> 783
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 76

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattgatt cagccattac cgcccttggc aatacggtaa ccaatctgaa ctccgcgcgt 660

agccgtatcg aagatgctga ctatgcaacg gaagtttcta atatgtctaa agcgcagatt 720

ctgcagcagg ctggtctggt tccgcggggt tctcatcatc atcatcatca tggttaagtc 780

gac 783

<210> 77
<211> 229
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 77

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

```
Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Asp Ser Ala
                165                 170                 175

Ile Thr Ala Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser
            180                 185                 190

Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys
        195                 200                 205

Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser His His
    210                 215                 220

His His His His Gly
225
```

<210> 78
<211> 654
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 78

```
atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac       60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt      120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg      180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc      240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt      300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat      360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg      420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg      480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc      540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat      600

gctgactatg cactggttcc gcggggttct catcatcatc atcatcatgg ttaa            654
```

<210> 79
<211> 217
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 79

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu Val Pro Arg
        195                 200                 205

Gly Ser His His His His His His Gly
    210                 215
```

<210> 80
<211> 714
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 80

atgagtaaag gagaagaact tttcactgga gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt 60

gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt ggagagggtg aaggtgatgc aacatacgga 120

aaacttaccc ttaaatttat ttgcactact ggaaaactac ctgttccatg gccaacactt 180

gtcactactc tgacgtatgg tgttcaatgc ttttcccgtt atccggatca tatgaaacgg 240

catgactttt tcaagagtgc catgcccgaa ggttatgtac aggaacgcac tatatctttc 300

aaagatgacg ggaactacaa gacgcgtgct gaagtcaagt ttgaaggtga tacccttgtt 360

aatcgtatcg agttaaaagg tattgatttt aaagaagatg gaaacattct cggacacaaa 420

ctcgagtaca actataactc acacaatgta tacatcacgg cagacaaaca aaagaatgga 480

atcaaagcta acttcaaaat tcgccacaac attgaagatg gatccgttca actagcagac 540

cattatcaac aaaatactcc aattggcgat ggccctgtcc ttttaccaga caaccattac 600

ctgtcgacac aatctgccct tttgaaagat cccaacgaaa agcgtgacca catggtcctt 660

cttgagtttg taactgctgc tgggattaca catggcatgg atgaactata caaa 714

<210> 81
<211> 238
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 81

Met Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val
1 5 10 15

Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu
20 25 30

Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys
35 40 45

Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu
50 55 60

Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Arg
65 70 75 80

His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg
85 90 95

```
Thr Ile Ser Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val
            100                 105                 110

Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile
        115                 120                 125

Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
    130                 135                 140

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly
145                 150                 155                 160

Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val
                165                 170                 175

Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro
            180                 185                 190

Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Leu
        195                 200                 205

Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val
    210                 215                 220

Thr Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225                 230                 235
```

<210> 82
<211> 717
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 82

```
atgagtaaag gagaagaact tttcactgga gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt       60

gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt ggagagggtg aaggtgatgc aacatacgga      120

aaacttaccc ttaaatttat ttgcactact ggaaaactac ctgttccatg gccaacactt      180

gtcactactc tgacgtatgg tgttcaatgc ttttcccgtt atccggatca catgaaacgg      240

catgactttt tcaagagtgc catgcccgaa ggttatgtac aggaacgcac tatatctttc      300

aaagatgacg ggaactacaa gacgcgtgct gaagtcaagt ttgaaggtga tacccttgtt      360

aatcgtatcg agttaaaagg tattgatttt aaagaagatg gaaacattct cggacacaaa      420

ctcgagtaca actataactc acacaatgta tacatcacgg cagacaaaca aaagaatgga      480
```

atcaaagcta acttcaaaat tcgccacaac attgaagatg gatccgttca actagcagac 540

cattatcaac aaaatactcc aattggcgat ggccctgtcc ttttaccaga caaccattac 600

ctgtcgacac aatctgccct tttgaaagat cccaacgaaa agcgtgacca catggtcctt 660

cttgagtttg taactgctgc tgggattaca catggcatgg atgaactata caaataa 717

<210> 83
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 83
tctagacggc cgatctcagg taagaatgga atcaaagcta acttcaaaat tcgc 54

<210> 84
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 84

Asn Val Tyr Ile Pro Ile Ser Gly Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe
1 5 10 15

Lys Ile Arg His
20

<210> 85
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 85
agatctccgc ggtttgtata gttcatccat gccatgtgta atccc 45

<210> 86
<211> 1005
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 86

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcac tggttccgcc gatctcaggt 720

aagaatggaa tcaaagctaa cttcaaaatt cgccacaaca ttgaagatgg atccgttcaa 780

ctagcagacc attatcaaca aaatactcca attggcgatg gccctgtcct tttaccagac 840

aaccattacc tgtcgacaca atctgccctt ttgaaagatc ccaacgaaaa gcgtgaccac 900

atggtccttc ttgagtttgt aactgctgct gggattacac atggcatgga tgaactatac 960

aaaccgcggg gttctcatca tcatcatcat catggttaag tcgac 1005

<210> 87
<211> 912
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 87

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg cactggttcc gccgatctca ggtaagaatg gaatcaaagc taacttcaaa 660

attcgccaca acattgaaga tggatccgtt caactagcag accattatca acaaaatact 720

ccaattggcg atggccctgt ccttttacca gacaaccatt acctgtcgac acaatctgcc 780

cttttgaaag atcccaacga aaagcgtgac cacatggtcc ttcttgagtt tgtaactgct 840

gctgggatta cacatggcat ggatgaacta tacaaaccgc ggggttctca tcatcatcat 900

catcatggtt aa 912

<210> 88
<211> 303
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 88

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

```
Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu Val Pro Pro
        195                 200                 205

Ile Ser Gly Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile Arg His Asn
    210                 215                 220

Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr
225                 230                 235                 240

Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser
                245                 250                 255

Thr Gln Ser Ala Leu Leu Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met
            260                 265                 270

Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr His Gly Met Asp
        275                 280                 285

Glu Leu Tyr Lys Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly
    290                 295                 300
```

<210> 89
<211> 585
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 89

```
atgagtaccg ctaacccact ggcttcaatt gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt       60

cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgc tttgattcag ccattaccaa ccttggcaat      120

acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcatccccg      180

ggaagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac      240

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt      300

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg      360

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc      420

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt      480

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat      540

ggtctggttc cgcggggttc tcatcatcat catcatcatg gttaa                      585
```

<210> 90

<211> 194
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 90

```
Met Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
        35                  40                  45

Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Ser Pro Gly Ser Gly Leu
    50                  55                  60

Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn
65                  70                  75                  80

Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala
                85                  90                  95

Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
            100                 105                 110

Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr
        115                 120                 125

Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile
    130                 135                 140

Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe
145                 150                 155                 160

Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val
                165                 170                 175

Gly Ala Asn Asp Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His His
            180                 185                 190

His Gly
```

<210> 91
<211> 678

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 91

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 120

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgcttt 180

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 240

atcgaagatg ctgactatgc atccccggga agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 300

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 360

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 420

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 480

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 540

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 600

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat 660

catcatggtt aagtcgac 678

<210> 92
<211> 40
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 92
tctagacata tgagtaccgc taacccactg gcttcaattg 40

<210> 93
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 93
gcttcccggg gatgcatagt cagcatcttc gatacggc 38

<210> 94
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 94
gcatccccgg gaagcgggtt acggatcaac agcg 34

<210> 95
<211> 50
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 95
agatctccgc ggaaccagac catcgttagc accaacctgg attttcatct 50

<210> 96
<211> 654
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 96

atgagtaccg ctaacccact ggcttcaatt gattctgcat tgtcaaaagt ggacgcagtt 60

cgttcttctc tgggggcaat tcaaaaccgc tttgattcag ccattaccaa ccttggcaat 120

acggtaacca atctgaactc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcatccccg 180

ggaagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 240

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 300

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 360

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 420

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 480

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 540

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 600

ttcaatgtta atctggttcc gcggggttct catcatcatc atcatcatgg ttaa 654

<210> 97
<211> 217
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 97

Met Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys
1 5 10 15

```
Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp
            20                  25                  30

Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala
        35                  40                  45

Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Ser Pro Gly Ser Gly Leu
    50                  55                  60

Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn
65                  70                  75                  80

Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala
                85                  90                  95

Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu
            100                 105                 110

Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr
        115                 120                 125

Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile
    130                 135                 140

Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe
145                 150                 155                 160

Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val
                165                 170                 175

Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp
            180                 185                 190

Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Leu Val Pro Arg
        195                 200                 205

Gly Ser His His His His His His Gly
    210                 215
```

<210> 98
<211> 747
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 98

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 120

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgcttt 180

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 240

atcgaagatg ctgactatgc atccccggga agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 300

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 360

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 420

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 480

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 540

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 600

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 660

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatc tggttccgcg gggttctcat 720

catcatcatc atcatggtta agtcgac 747

<210> 99
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 99
agatctccgc ggaaccagat taacattgaa cccatcaagg ccaag 45

<210> 100
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 100
cccgttatcc ggatcacatg aaacggcatg acttttc 38

<210> 101
<211> 38
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 101
gaaaaagtca tgccgtttca tgtgatccgg ataacggg 38

<210> 102
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 102
ctgttccatg gccaacactt g 21

<210> 103
<211> 46
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 103
tctagacata tgagtaaagg agaagaactt ttcactggag ttgtcc 46

<210> 104
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 104

ggcctatgcg gccgcagtaa aggagaagaa cttttcactg gagttgtccc aattcttgtt 60

gaa 63

<210> 105
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 105
agatctatta atgcggcctg ataggccttg tttgtctgcc gtgatgtata cattgtg 57

<210> 106
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 106

Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Gly Leu Ser Gly Arg
1 5 10 15

Asn Met

<210> 107
<211> 1494
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 107

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agtaaaggag aagaactttt cactggagtt 120

gtcccaattc ttgttgaatt agatggtgat gttaatgggc acaaattttc tgtcagtgga 180

gagggtgaag gtgatgcaac atacggaaaa cttaccctta aatttatttg cactactgga 240

aaactacctg ttccatggcc aacacttgtc actactctga cgtatggtgt tcaatgcttt 300

tcccgttatc cggatcacat gaaacggcat gacttttca agagtgccat gcccgaaggt 360

tatgtacagg aacgcactat atctttcaaa gatgacggga actacaagac gcgtgctgaa 420

gtcaagtttg aaggtgatac ccttgttaat cgtatcgagt taaaaggtat tgattttaaa 480

gaagatggaa acattctcgg acacaaactc gagtacaact ataactcaca caatgtatac 540

atcacggcag acaaacaagg cctatcaggc cgcattatga gcgggttacg gatcaacagc 600

gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt 660

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 720

gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 780

aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 840

gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag 900

gacaaccaga tgaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 960

caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaagt 1020

accgctaacc cactggcttc aattgattct gcattgtcaa aagtggacgc agttcgttct 1080

tctctggggg caattcaaaa ccgctttgat tcagccatta ccaaccttgg caatacggta 1140

accaatctga actccgcgcg tagccgtatc gaagatgctg actatgcact ggttccgccg 1200

atctcaggta agaatggaat caaagctaac ttcaaaattc gccacaacat tgaagatgga 1260

tccgttcaac tagcagacca ttatcaacaa aatactccaa ttggcgatgg ccctgtcctt 1320

ttaccagaca accattacct gtcgacacaa tctgcccttt tgaaagatcc caacgaaaag 1380

cgtgaccaca tggtccttct tgagtttgta actgctgctg ggattacaca tggcatggat 1440

gaactataca aaccgcgggg ttctcatcat catcatcatc atggttaagt cgac 1494

<210> 108
<211> 1401
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 108

atgagtaaag gagaagaact tttcactgga gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt 60

gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt ggagagggtg aaggtgatgc aacatacgga 120

aaacttaccc ttaaatttat ttgcactact ggaaaactac ctgttccatg gccaacactt 180

gtcactactc tgacgtatgg tgttcaatgc ttttcccgtt atccggatca catgaaacgg 240

catgactttt tcaagagtgc catgcccgaa ggttatgtac aggaacgcac tatatctttc 300

aaagatgacg ggaactacaa gacgcgtgct gaagtcaagt ttgaaggtga tacccttgtt 360

aatcgtatcg agttaaaagg tattgatttt aaagaagatg gaaacattct cggacacaaa 420

ctcgagtaca actataactc acacaatgta tacatcacgg cagacaaaca aggcctatca 480

ggccgcatta tgagcgggtt acggatcaac agcgcgaaag acgatgcggc aggccaggcg 540

attgctaacc gcttcacttc taatatcaaa ggtctgactc aggcttcccg taacgctaac 600

gacggcattt ctattgcgca gaccactgaa ggtgcgctga atgaaatcaa caacaacctg 660

cagcgtgtgc gtgagttgtc tgttcaggcc actaacggga ctaactctga ttccgatctg 720

aaatctatcc aggatgaaat tcagcaacgt ctggaagaaa tcgatcgcgt ttctaatcag 780

actcaattta acggtgttaa agtcctgtct caggacaacc agatgaaaat ccaggttggt 840

gctaacgatg gtgaaaccat taccatcgat ctgcaaaaaa ttgatgtgaa aagccttggc 900

cttgatgggt tcaatgttaa ttccccggga agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 960

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgcttt 1020

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 1080

atcgaagatg ctgactatgc actggttccg ccgatctcag gtaagaatgg aatcaaagct 1140

aacttcaaaa ttcgccacaa cattgaagat ggatccgttc aactagcaga ccattatcaa 1200

caaaatactc caattggcga tggccctgtc cttttaccag acaaccatta cctgtcgaca 1260

caatctgccc ttttgaaaga tcccaacgaa aagcgtgacc acatggtcct tcttgagttt 1320

gtaactgctg ctgggattac acatggcatg gatgaactat acaaaccgcg gggttctcat 1380

catcatcatc atcatggtta a 1401

<210> 109
<211> 466
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 109

```
Met Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val
1               5                  10                  15

Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu
            20                  25                  30

Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys
        35                  40                  45

Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu
    50                  55                  60

Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Arg
65                  70                  75                  80

His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg
                85                  90                  95

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

Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile
        115                 120                 125

Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
    130                 135                 140

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Gly Leu Ser
145                 150                 155                 160

Gly Arg Ile Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala
                165                 170                 175

Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu
            180                 185                 190

Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr
        195                 200                 205

Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg
    210                 215                 220
```

```
Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu
225                 230                 235                 240

Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg
                245                 250                 255

Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp
            260                 265                 270

Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe
    290                 295                 300

Asn Val Asn Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp
305                 310                 315                 320

Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile
                325                 330                 335

Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr
            340                 345                 350

Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu
        355                 360                 365

Val Pro Pro Ile Ser Gly Lys Asn Gly Ile Lys Ala Asn Phe Lys Ile
    370                 375                 380

Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln
385                 390                 395                 400

Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His
                405                 410                 415

Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu Leu Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg
            420                 425                 430

Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr His
        435                 440                 445

Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys Pro Arg Gly Ser His His His His His
    450                 455                 460

His Gly
465
```

<210> 110
<211> 124
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 110

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 60

acattaatca atgaagacgc tgccgcagcc aagaaaagta ccgctaaccc actggcttca 120

attg 124

<210> 111
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 111

Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ile Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
20 25 30

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile
35 40

<210> 112
<211> 72
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 112

agatctccgc ggaaccagta aagagaggac gttttgcgga acctggtttg catagtcagc 60

atcttcgata cg 72

<210> 113
<211> 777
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 113

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgttttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa accaggttcc gcaaaacgtc 720

ctctctttac tggttccgcg gggttctcat catcatcatc atcatggtta agtcgac 777

<210> 114
<211> 684
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 114

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caaaccaggt tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct 660

catcatcatc atcatcatgg ttaa 684

<210> 115
<211> 227
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 115

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Asn Gln Val Pro
        195                 200                 205

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
    210                 215                 220

                        His His Gly
                        225
```

<210> 116
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 116
agatctcccg gggaaccatc gttagcacca acctggattt tc 42

<210> 117
<211> 777
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 117

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt tccccgggaa gtaccgctaa cccactggct 480

tcaattgatt ctgcattgtc aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattcaa 540

aaccgctttg attcagccat taccaacctt ggcaatacgg taaccaatct gaactccgcg 600

cgtagccgta tcgaagatgc tgactatgca acggaagttt ctaatatgtc taaagcgcag 660

attctgcagc aggctggtac ttccgttctg gcgcaggcta accaggttcc gcaaaacgtc 720

ctctctttac tggttccgcg gggttctcat catcatcatc atcatggtta agtcgac 777

<210> 118
<211> 684
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 118

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggttccccgg gaagtaccgc taacccactg gcttcaattg attctgcatt gtcaaaagtg 420

gacgcagttc gttcttctct gggggcaatt caaaaccgct ttgattcagc cattaccaac 480

cttggcaata cggtaaccaa tctgaactcc gcgcgtagcc gtatcgaaga tgctgactat 540

gcaacggaag tttctaatat gtctaaagcg cagattctgc agcaggctgg tacttccgtt 600

ctggcgcagg ctaaccaggt tccgcaaaac gtcctctctt tactggttcc gcggggttct 660

catcatcatc atcatcatgg ttaa 684

<210> 119
<211> 227
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 119

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn
115 120 125

Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg
130 135 140

Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn
145 150 155 160

Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu
165 170 175

Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile
180 185 190

Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro
195 200 205

Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro Arg Gly Ser His His His His
210 215 220

His His Gly
225

<210> 120
<211> 90
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 120

agatctccgc ggaaccagca ggttattctg ggtcaacagc gacaggctgt ttgtattaat 60

gacttgtgca tagtcagcat cttcgatacg 90

<210> 121
<211> 795
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 121

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcac aagtcattaa tacaaacagc 720

ctgtcgctgt tgacccagaa taacctgctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 122
<211> 702
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 122

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg cacaagtcat taatacaaac agcctgtcgc tgttgaccca gaataacctg 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 123
<211> 233
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 123

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Gln Val Ile Asn
        195                 200                 205

Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln Asn Asn Leu Leu Val Pro Arg
    210                 215                 220

Gly Ser His His His His His His Gly
225                 230
```

<210> 124
<211> 49

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 124
gctgactatg caacggcagt ttctgctatg tctgcagcgc agattctgc 49

<210> 125
<211> 49
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 125
gcagaatctg cgctgcagac atagcagaaa ctgccgttgc atagtcagc 49

<210> 126
<211> 795
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 126
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggcagtttc tgctatgtct 720

gcagcgcaga ttctgcagca ggctggtctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 127
<211> 702
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 127

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggcagt ttctgctatg tctgcagcgc agattctgca gcaggctggt 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 128
<211> 233
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 128

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

```
Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Ala Val Ser
        195                 200                 205

Ala Met Ser Ala Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Leu Val Pro Arg
    210                 215                 220

Gly Ser His His His His His His Gly
225                 230
```

<210> 129
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 129
gtttctaata tgtctaaagc ggcgattctg gagcggctg gtctggttcc gcgg 54

<210> 130
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 130
ccgcggaacc agaccagccg ctcccagaat cgccgcttta gacatattag aaac 54

<210> 131
<211> 795
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 131

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcggcga ttctgggagc ggctggtctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 132
<211> 702
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 132

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgg cgattctggg agcggctggt 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 133
<211> 233
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 133

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

Asn Met Ser Lys Ala Ala Ile Leu Gly Ala Ala Gly Leu Val Pro Arg
210 215 220

Gly Ser His His His His His His Gly
225 230

<210> 134
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 134
tctagaggat ccggcaggcc aggcg 25

<210> 135
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 135
cgcaagcttg tcgacttaac gc 22

<210> 136
<211> 970
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 136

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccggc aggccaggcg attgctaacc gcttcacttc taatatcaaa 240

ggtctgactc aggcttcccg taacgctaac gacggcattt ctattgcgca gaccactgaa 300

ggtgcgctga atgaaatcaa caacaacctg cagcgtgtgc gtgagttgtc tgttcaggcc 360

actaacggga ctaactctga ttccgatctg aaatctatcc aggatgaaat tcagcaacgt 420

ctggaagaaa tcgatcgcgt ttctaatcag actcaattta acggtgttaa agtcctgtct 480

caggacaacc agatgaaaat ccaggttggt gctaacgatg gtgaaaccat taccatcgat 540

ctgcaaaaaa ttgatgtgaa aagccttggc cttgatgggt tcaatgttaa ttccccggga 600

atttccggtg gtggtggtgg aattctagac tccatgggta cattaatcaa tgaagacgct 660

gccgcagcca agaaaagtac cgctaaccca ctggcttcaa ttgattctgc attgtcaaaa 720

gtggacgcag ttcgttcttc tctgggggca attcaaaacc gttttgattc agccattacc 780

aaccttggca atacggtaac caatctgaac tccgcgcgta gccgtatcga agatgctgac 840

tatgcaacgg aagtttctaa tatgtctaaa gcgcagattc tgcagcaggc tggtacttcc 900

gttctggcgc aggctaacca ggttccgcaa aacgtcctct ctttactgcg ttaagtcgac 960

aagcttgcgg 970

<210> 137
<211> 288
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 137

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser
35 40 45

Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile
50 55 60

Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn
65 70 75 80

Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn
85 90 95

Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu
100 105 110

Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys
115 120 125

Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp
130 135 140

```
Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu
145                 150                 155                 160

Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly
                165                 170                 175

Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala
            180                 185                 190

Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala
        195                 200                 205

Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn
    210                 215                 220

Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu
225                 230                 235                 240

Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val
                245                 250                 255

Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val
            260                 265                 270

Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
        275                 280                 285
```

<210> 138
<211> 1236
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 138

```
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt       60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agtaaaggag aagaactttt cactggagtt      120

gtcccaattc ttgttgaatt agatggtgat gttaatgggc acaaattttc tgtcagtgga      180

gagggtgaag gtgatgcaac atacggaaaa cttaccctta aatttatttg cactactgga      240

aaactacctg ttccatggcc aacacttgtc actactctga cgtatggtgt tcaatgcttt      300

tcccgttatc cggatcacat gaaacggcat gacttttca agagtgccat gcccgaaggt       360

tatgtacagg aacgcactat atctttcaaa gatgacggga actacaagac gcgtgctgaa      420

gtcaagtttg aaggtgatac ccttgttaat cgtatcgagt taaaaggtat tgattttaaa      480
```

gaagatggaa acattctcgg acacaaactc gagtacaact ataactcaca caatgtatac 540

atcacggcag acaaacaagg cctatcaggc cgcattatga gcgggttacg gatcaacagc 600

gcgaaagacg atgcggcagg ccaggcgatt gctaaccgct tcacttctaa tatcaaaggt 660

ctgactcagg cttcccgtaa cgctaacgac ggcatttcta ttgcgcagac cactgaaggt 720

gcgctgaatg aaatcaacaa caacctgcag cgtgtgcgtg agttgtctgt tcaggccact 780

aacgggacta actctgattc cgatctgaaa tctatccagg atgaaattca gcaacgtctg 840

gaagaaatcg atcgcgtttc taatcagact caatttaacg gtgttaaagt cctgtctcag 900

gacaaccaga tgaaaatcca ggttggtgct aacgatggtg aaaccattac catcgatctg 960

caaaaaattg atgtgaaaag ccttggcctt gatgggttca atgttaattc cccgggaagt 1020

accgctaacc cactggcttc aattgattct gcattgtcaa aagtggacgc agttcgttct 1080

tctctggggg caattcaaaa ccgctttgat tcagccatta ccaaccttgg caatacggta 1140

accaatctga actccgcgcg tagccgtatc gaagatgctg actatgcact ggttccgcgg 1200

ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa gtcgac 1236

<210> 139
<211> 1143
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 139

atgagtaaag gagaagaact tttcactgga gttgtcccaa ttcttgttga attagatggt 60

gatgttaatg ggcacaaatt ttctgtcagt ggagagggtg aaggtgatgc aacatacgga 120

aaacttaccc ttaaatttat ttgcactact ggaaaactac ctgttccatg gccaacactt 180

gtcactactc tgacgtatgg tgttcaatgc ttttcccgtt atccggatca catgaaacgg 240

catgactttt tcaagagtgc catgcccgaa ggttatgtac aggaacgcac tatatctttc 300

aaagatgacg ggaactacaa gacgcgtgct gaagtcaagt ttgaaggtga tacccttgtt 360

aatcgtatcg agttaaaagg tattgatttt aaagaagatg gaaacattct cggacacaaa 420

ctcgagtaca actataactc acacaatgta tacatcacgg cagacaaaca aggcctatca 480

ggccgcatta tgagcgggtt acggatcaac agcgcgaaag acgatgcggc aggccaggcg 540

attgctaacc gcttcacttc taatatcaaa ggtctgactc aggcttcccg taacgctaac 600

gacggcattt ctattgcgca gaccactgaa ggtgcgctga atgaaatcaa caacaacctg 660

cagcgtgtgc gtgagttgtc tgttcaggcc actaacggga ctaactctga ttccgatctg 720

aaatctatcc aggatgaaat tcagcaacgt ctggaagaaa tcgatcgcgt ttctaatcag 780

actcaattta acggtgttaa agtcctgtct caggacaacc agatgaaaat ccaggttggt 840

gctaacgatg gtgaaaccat taccatcgat ctgcaaaaaa ttgatgtgaa aagccttggc 900

cttgatgggt tcaatgttaa ttccccggga agtaccgcta acccactggc ttcaattgat 960

tctgcattgt caaaagtgga cgcagttcgt tcttctctgg gggcaattca aaaccgcttt 1020

gattcagcca ttaccaacct tggcaatacg gtaaccaatc tgaactccgc gcgtagccgt 1080

atcgaagatg ctgactatgc actggttccg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 1140

taa 1143

<210> 140
<211> 380
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 140

Met Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu Val
1 5 10 15

Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly Glu
20 25 30

Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys
35 40 45

Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu
50 55 60

Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys Arg
65 70 75 80

His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg
85 90 95

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

Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile
115 120 125

Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn
130 135 140

Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Thr Ala Asp Lys Gln Gly Leu Ser
145 150 155 160

```
Gly Arg Ile Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala
                165                 170                 175

Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu
            180                 185                 190

Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr
        195                 200                 205

Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg
    210                 215                 220

Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu
225                 230                 235                 240

Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg
                245                 250                 255

Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp
            260                 265                 270

Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr
        275                 280                 285

Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe
    290                 295                 300

Asn Val Asn Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp
305                 310                 315                 320

Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile
                325                 330                 335

Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr
            340                 345                 350

Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu
        355                 360                 365

Val Pro Arg Gly Ser His His His His His His Gly
    370                 375                 380
```

<210> 141
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 141
tctagaggat ccgtctggtc tgcgtatcaa cagcgc 36

<210> 142
<211> 996
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 142
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgtc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

aatcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctaatatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 960

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa gtcgac 996

<210> 143
<211> 903
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 143
atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60

atgggtcggg atctgtacga cctggttccg cgcggtagcg cgaaggatcc gtctggtctg 120

cgtatcaaca gcgcgaaaga cgatgcggca ggccaggcga ttgctaaccg cttcacttct 180

aatatcaaag gtctgactca ggcttcccgt aacgctaacg acggcatttc tattgcgcag 240

accactgaag gtgcgctgaa tgaaatcaac aacaacctgc agcgtgtgcg tgagttgtct 300

gttcaggcca ctaacgggac taactctgat tccgatctga aatctatcca ggatgaaatt 360

cagcaacgtc tggaagaaat cgatcgcgtt tctaatcaga ctcaatttaa cggtgttaaa 420

gtcctgtctc aggacaacca gatgaaaatc caggttggtg ctaacgatgg tgaaaccatt 480

accatcgatc tgcaaaaaat tgatgtgaaa agccttggcc ttgatgggtt caatgttaat 540

tccccgggaa tttccggtgg tggtggtgga attctagact ccatgggtac attaatcaat 600

gaagacgctg ccgcagccaa gaaaagtacc gctaacccac tggcttcaat tgattctgca 660

ttgtcaaaag tggacgcagt tcgttcttct ctgggggcaa ttcaaaaccg ttttgattca 720

gccattacca accttggcaa tacggtaacc aatctgaact ccgcgcgtag ccgtatcgaa 780

gatgctgact atgcaacgga agtttctaat atgtctaaag cgcagattct gcagcaggct 840

ggtacttccg ttctggcgca ggctaaccag gttccgcaaa acgtcctctc tttactgcgt 900

taa 903

<210> 144
<211> 300
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 144

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp
35 40 45

Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
50 55 60

Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln
65 70 75 80

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
85 90 95

```
Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
            100                 105                 110

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
        115                 120                 125

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
    130                 135                 140

Asp Asn Gln Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
                165                 170                 175

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
        195                 200                 205

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
    210                 215                 220

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

Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
                245                 250                 255

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
            260                 265                 270

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala
        275                 280                 285

Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
    290                 295                 300
```

<210> 145
<211> 44
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 145
agatctccgc ggaaccagtg catagtcagc atcttcgata cggc 44

<210> 146
<211> 747
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 146

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcac tggttccgcg gggttctcat 720

catcatcatc atcatggtta agtcgac 747

<210> 147
<211> 654
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 147

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg cactggttcc gcggggttct catcatcatc atcatcatgg ttaa 654

<210> 148
<211> 217
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 148

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Leu Val Pro Arg
195 200 205

Gly Ser His His His His His His Gly
210 215

<210> 149
<211> 753
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 149

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctgc agacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactgccggg gctaacgctg atgccgctct gaaagctatc 240

caggctgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctcagca gactcaagct 300

gccgctgtta aagtcctgtc tcaggacaac gcaatggcaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgccgcta ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt ccgcaaaacg tcctctcttt actggttccg 720

cggggttctc atcatcatca tcatcatggt taa 753

<210> 150
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 150

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

```
Ser Arg Asn Ala Ala Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ala Asp Ala Ala Leu Lys Ala Ile
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Gln
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Ala Ala Ala Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Ala Met
            100                 105                 110

Ala Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ala Ala Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Gln Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 151
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia sintética

<400> 151

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctgcaga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aacgctgatg ccgctctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctcagcagac tcaagctgcc gctgttaaag tcctgtctca ggacaacgca 420

atggcaatcc aggttggtgc taacgatggt gccgctatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc tcaaatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 152
<211> 795
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 152

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctgcaga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aacgctgatg ccgctctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctcagcagac tcaagctgcc gctgttaaag tcctgtctca ggacaacgca 420

atggcaatcc aggttggtgc taacgatggt gccgctatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc tcaaatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtctg gttccgcggg gttctcatca tcatcatcat 780

catggttaag tcgac 795

<210> 153
<211> 702
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 153

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctgc agacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactgccggg gctaacgctg atgccgctct gaaagctatc 240

caggctgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctcagca gactcaagct 300

gccgctgtta aagtcctgtc tcaggacaac gcaatggcaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgccgcta ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

ctggttccgc ggggttctca tcatcatcat catcatggtt aa 702

<210> 154

<211> 233
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 154

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                   10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Ala Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45
```

```
Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ala Asp Ala Ala Leu Lys Ala Ile
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Gln
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Ala Ala Ala Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Ala Met
            100                 105                 110

Ala Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ala Ala Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Gly Ser His His His His His His Gly
225                 230
```

<210> 155
<211> 990
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 155

```
atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa       60

atgggtcggg atctgtacga cgatgacgat aaggatccga tggcacaagt cattaataca      120

aacagcctgt cgctgttgac ccagaataac ctgcagaaat ctcagtcctc actgagttcc      180
```

gctattgagc gtctgtcctc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctaacgacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccactc aagggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

cagcagactc aatttaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaaccagat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtga aaccattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 960

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa 990

<210> 156
<211> 180
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 156

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 60

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccgccc ttggcgctac ggtaaccgct 120

ctggcctccg cgcgtagcgc tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg 180

<210> 157
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 157

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
1 5 10 15

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

Ala Leu Gly Ala Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Arg Ser Ala Ile
35 40 45

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met
50 55 60

<210> 158
<211> 50
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 158
gcagttcgtt cttctctggg ggcaattgat tcagccatta ccgcccttgg 50

<210> 159
<211> 50
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 159
ccaagggcgg taatggctga atcaattgcc cccagagaag aacgaactgc 50

<210> 160
<211> 1066
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 160
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacatat gcggggttct catcatcatc atcatcatgg 120

tatggctagc atgactggtg gacagcaaat gggtcgggat ctgtacgacg atgacgataa 180

ggatccgatg gcacaagtca ttaatacaaa cagcctgtcg ctgttgaccc agaataacct 240

gaacaaatct cagtcctcac tgagttccgc tattgagcgt ctgtcctctg gtctgcgtat 300

caacagcgcg aaagacgatg cggcaggcca ggcgattgct aaccgcttca cttctaatat 360

caaaggtctg actcaggctt cccgtaacgc taacgacggc atttctattg cgcagaccac 420

tgaaggtgcg ctgaatgaaa tcaacaacaa cctgcagcgt gtgcgtgagt tgtctgttca 480

ggccactaac gggactaact ctgattccga tctgaaatct atccaggatg aaattcagca 540

acgtctggaa gaaatcgatc gcgtttctaa tcagactcaa tttaacggtg ttaaagtcct 600

gtctcaggac aaccagatga aaatccaggt tggtgctaac gatggtgaaa ccattaccat 660

cgatctgcaa aaaattgatg tgaaaagcct tggccttgat gggttcaatg ttaattcccc 720

gggaatttcc ggtggtggtg gtggaattct agactccatg ggtacattaa tcaatgaaga 780

cgctgccgca gccaagaaaa gtaccgctaa cccactggct tcaattgatt ctgcattgtc 840

aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattgat tcagccatta ccgcccttgg 900

cgctacggta accgctctgg cctccgcggc tagccgtatc gaagatgctg actatgcaac 960

ggaagtttct aatatgtcta aagcgcagat tctgcagcag gctggtactt ccgttctggc 1020

gcaggctaac caggttccgc aaaacgtcct ctctttactg cgttaa 1066

<210> 161
<211> 325
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 161

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp
20 25 30

Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln
35 40 45

Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
50 55 60

Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
65 70 75 80

Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
85 90 95

Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
100 105 110

Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
115 120 125

Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser
130 135 140

Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser

```
145                 150                 155                 160

Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
                165                 170                 175

Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
            180                 185                 190

Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val
        195                 200                 205

Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met
    210                 215                 220

Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
                245                 250                 255

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Asp Ser Ala Ile Thr Ala Leu Gly Ala
            260                 265                 270

Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Ala Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp
        275                 280                 285

Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln
    290                 295                 300

Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Leu Arg
                325
```

<210> 162
<211> 180
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 162

```
aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg       60

ggggcaattg caaaggcttt tgattcagcc attaccgccc ttggcgctac ggtaaccgct      120

ctggcctccg cgcgtagcgc tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg      180
```

<210> 163
<211> 60
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 163

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Ala Lys Ala Phe Asp Ser Ala Ile Thr
20 25 30

Ala Leu Gly Ala Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Arg Ser Ala Ile
35 40 45

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met
50 55 60

<210> 164
<211> 50
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 164
cgttcttctc tgggggcaat tgcaaaggct tttgattcag ccattaccgc 50

<210> 165
<211> 50
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 165
gcggtaatgg ctgaatcaaa agcctttgca attgccccca gagaagaacg 50

<210> 166
<211> 1078
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 166

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaaataattt 60

tgtttaactt taagaaggag atatacatat gcggggttct catcatcatc atcatcatgg 120

tatggctagc atgactggtg gacagcaaat gggtcgggat ctgtacgacg atgacgataa 180

ggatccgatg gcacaagtca ttaatacaaa cagcctgtcg ctgttgaccc agaataacct 240

gaacaaatct cagtcctcac tgagttccgc tattgagcgt ctgtcctctg gtctgcgtat 300

caacagcgcg aaagacgatg cggcaggcca ggcgattgct aaccgcttca cttctaatat 360

caaaggtctg actcaggctt cccgtaacgc taacgacggc atttctattg cgcagaccac 420

tgaaggtgcg ctgaatgaaa tcaacaacaa cctgcagcgt gtgcgtgagt tgtctgttca 480

ggccactaac gggactaact ctgattccga tctgaaatct atccaggatg aaattcagca 540

acgtctggaa gaaatcgatc gcgtttctaa tcagactcaa tttaacggtg ttaaagtcct 600

gtctcaggac aaccagatga aaatccaggt tggtgctaac gatggtgaaa ccattaccat 660

cgatctgcaa aaaattgatg tgaaaagcct tggccttgat gggttcaatg ttaattcccc 720

gggaatttcc ggtggtggtg gtggaattct agactccatg ggtacattaa tcaatgaaga 780

cgctgccgca gccaagaaaa gtaccgctaa cccactggct tcaattgatt ctgcattgtc 840

aaaagtggac gcagttcgtt cttctctggg ggcaattgca aaggcttttg attcagccat 900

taccgccctt ggcgctacgg taaccgctct ggcctccgcg gctagccgta tcgaagatgc 960

tgactatgca acggaagttt ctaatatgtc taaagcgcag attctgcagc aggctggtac 1020

ttccgttctg gcgcaggcta accaggttcc gcaaaacgtc ctctctttac tgcgttaa 1078

<210> 167
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 167

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp
20 25 30

Pro Met Ala Gln Val Ile Asn Thr Asn Ser Leu Ser Leu Leu Thr Gln
35 40 45

Asn Asn Leu Asn Lys Ser Gln Ser Ser Leu Ser Ser Ala Ile Glu Arg
50 55 60

Leu Ser Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly
65 70 75 80

```
Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly Leu Thr Gln
                85                  90                  95

Ala Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu
            100                 105                 110

Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu
        115                 120                 125

Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser
    130                 135                 140

Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser
145                 150                 155                 160

Asn Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln
                165                 170                 175

Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp
            180                 185                 190

Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val
        195                 200                 205

Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu Asp Ser Met
    210                 215                 220

Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys Ser Thr Ala
225                 230                 235                 240

Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val Asp Ala Val
                245                 250                 255

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Ala Lys Ala Phe Asp Ser Ala Ile Thr
            260                 265                 270

Ala Leu Gly Ala Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Ala Ser Arg Ile
        275                 280                 285

Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser Lys Ala Gln
    290                 295                 300

Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala Asn Gln Val
305                 310                 315                 320

Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
                325
```

<210> 168
<211> 903
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 168

atgcggggtt ctcatcatca tcatcatcat ggtatggcta gcatgactgg tggacagcaa 60

atgggtcggg atctgtacga cctggttccg cgcggtagcg cgaaggatcc gtctggtctg 120

cgtatcaaca gcgcgaaaga cgatgcggca ggccaggcga ttgctaaccg cttcacttct 180

aatatcaaag gtctgactca ggcttcccgt aacgctgcag acggcatttc tattgcgcag 240

accactgaag gtgcgctgaa tgaaatcaac aacaacctgc agcgtgtgcg tgagttgtct 300

gttcaggcca ctaacgggac taactctgat tccgatctga aatctatcca ggatgaaatt 360

cagcaacgtc tggaagaaat cgatcgcgtt tctaatcaga ctcaagctaa cggtgttaaa 420

gtcctgtctc aggacaacgc aatgaaaatc caggttggtg ctaacgatgg tgccgctatt 480

accatcgatc tgcaaaaaat tgatgtgaaa agccttggcc ttgatgggtt caatgttaat 540

tccccgggaa tttccggtgg tggtggtgga attctagact ccatgggtac attaatcaat 600

gaagacgctg ccgcagccaa gaaaagtacc gctaacccac tggcttcaat tgattctgca 660

ttgtcaaaag tggacgcagt tcgttcttct ctgggggcaa ttcaagctcg ttttgccgcg 720

gccattgcta accttggcaa tacggtaacc aatctgaact ccgcgcgtag ccgtatcgaa 780

gatgctgact atgcaacgga agtttctaat atgtctaaag cgcagattct gcagcaggct 840

ggtacttccg ttctggcgca ggctaaccag gttccgcaaa acgtcctctc tttactgcgt 900

taa 903

<210> 169
<211> 300
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 169

Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1 5 10 15

Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Leu Val Pro Arg Gly
20 25 30

Ser Ala Lys Asp Pro Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp
35 40 45

```
Ala Ala Gly Gln Ala Ile Ala Asn Arg Phe Thr Ser Asn Ile Lys Gly
    50                  55                  60

Leu Thr Gln Ala Ser Arg Asn Ala Ala Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln
65                  70                  75                  80

Thr Thr Glu Gly Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val
                85                  90                  95

Arg Glu Leu Ser Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp
            100                 105                 110

Leu Lys Ser Ile Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp
        115                 120                 125

Arg Val Ser Asn Gln Thr Gln Ala Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln
    130                 135                 140

Asp Asn Ala Met Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ala Ala Ile
145                 150                 155                 160

Thr Ile Asp Leu Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly
                165                 170                 175

Phe Asn Val Asn Ser Pro Gly Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ile Leu
            180                 185                 190

Asp Ser Met Gly Thr Leu Ile Asn Glu Asp Ala Ala Ala Ala Lys Lys
        195                 200                 205

Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu Ser Lys Val
    210                 215                 220

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

Ala Ile Ala Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg
                245                 250                 255

Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser Asn Met Ser
            260                 265                 270

Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu Ala Gln Ala
        275                 280                 285

Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Arg
```

290 295 300

<210> 170
<211> 996
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 170

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg cggggttctc atcatcatca tcatcatggt 120

atggctagca tgactggtgg acagcaaatg ggtcgggatc tgtacgacct ggttccgcgc 180

ggtagcgcga aggatccgtc tggtctgcgt atcaacagcg cgaaagacga tgcggcaggc 240

caggcgattg ctaaccgctt cacttctaat atcaaaggtc tgactcaggc ttcccgtaac 300

gctgcagacg gcatttctat tgcgcagacc actgaaggtg cgctgaatga aatcaacaac 360

aacctgcagc gtgtgcgtga gttgtctgtt caggccacta acgggactaa ctctgattcc 420

gatctgaaat ctatccagga tgaaattcag caacgtctgg aagaaatcga tcgcgtttct 480

aatcagactc aagctaacgg tgttaaagtc ctgtctcagg acaacgcaat gaaaatccag 540

gttggtgcta acgatggtgc cgctattacc atcgatctgc aaaaaattga tgtgaaaagc 600

cttggccttg atgggttcaa tgttaattcc ccgggaattt ccggtggtgg tggtggaatt 660

ctagactcca tgggtacatt aatcaatgaa gacgctgccg cagccaagaa aagtaccgct 720

aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg 780

ggggcaattc aagctcgttt tgccgcggcc attgctaacc ttggcaatac ggtaaccaat 840

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctaatatg 900

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 960

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa gtcgac 996

<210> 171
<211> 79
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 171

agatctgtcg acttaaccat gatgatgatg atgatgagaa ccccgcggaa ccagtaaaga 60

gaggacgttt tgcggaacc 79

<210> 172

<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 172

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaag ctcgttttgc cgcggccatt gctaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 173
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 173

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

```
Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Ala Arg
                165                 170                 175

Phe Ala Ala Ala Ile Ala Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 174
<211> 47
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 174
agatctcata tgagcgggtt acggatcaac agcgcgaaag acgatgc 47

<210> 175
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 175

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctgcaga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaagctaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaacgca 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gccgctatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 176
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 176

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Ala Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

```
Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Ala Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Ala Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Ala Ala Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 177
<211> 270
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 177

```
aacccactgg cttcaattga ttctgcattg tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg       60

ggggcaattc aaaaccgttt tgattcagcc attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat      120

ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat gctgactatg caacggaagt ttctcaaatg      180
```

tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt 240

ccgcaaaacg tcctctcttt actgcgttaa 270

<210> 178
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 178
attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 60

<210> 179
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 179

Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn Ser Ala Arg Ser
1 5 10 15

Arg Ile Glu Asp
20

<210> 180
<211> 46
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 180
ccttggcaat acggtaaccg ctctggcctc cgcgcgtagc cgtatc 46

<210> 181
<211> 46
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 181
gatacggcta cgcgcggagg ccagagcggt taccgtattg ccaagg 46

<210> 182
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 182
acggtaaccg ctctggcctc cgcgcgtagc cgtatcgaag atgctgacta tgcaacggaa 60

<210> 183
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 183

Thr Val Thr Ala Leu Ala Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp
1 5 10 15

Tyr Ala Thr Glu
20

<210> 184
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 184
gctctggcct ccgcggctag ccgtatcgaa gatg 34

<210> 185
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 185
catcttcgat acggctagcc gcggaggcca gagc 34

<210> 186
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 186

caaaaccgtt ttgattcagc cattaccaac cttggcaata cggtaaccgc tctggcctcc 60

<210> 187
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 187

Gln Asn Arg Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr
1 5 10 15

Ala Leu Ala Ser
20

<210> 188
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 188
gttttgattc agccattacc gcccttggcg ctacggtaac cgctctgg 48

<210> 189
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 189
ccagagcggt taccgtagcg ccaagggcgg taatggctga atcaaaac 48

<210> 190
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 190
caacagcgcg aaagccgatg cgggaggcca ggcgattgc 39

<210> 191
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 191
gcaatcgcct ggcctcccgc atcggctttc gcgctgttg 39

<210> 192
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 192

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagcc 120

gatgcgggag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 193
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 193

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Ala Asp Ala Gly Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 194
<211> 43
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 194
gtctgttcag gccactgccg gggctaactc tgattccgat ctg 43

<210> 195
<211> 43
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 195
cagatcggaa tcagagttag ccccggcagt ggcctgaaca gac 43

<210> 196
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 196

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 197
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 197

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
```

245 250

<210> 198
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 198
ctgattccga tctgaaagct atccaggctg aaattcagca acgtc 45

<210> 199
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 199
gacgttgctg aatttcagcc tggatagctt tcagatcgga atcag 45

<210> 200
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 200

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aactctgatt ccgatctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 201
<211> 753
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 201

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactgccggg gctaactctg attccgatct gaaagctatc 240

caggctgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatcgcg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt ccgcaaaacg tcctctcttt actggttccg 720

cggggttctc atcatcatca tcatcatggt taa 753

<210> 202
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 202

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser

50 55 60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ala Ile
65 70 75 80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 203
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 203
gccactaacg ggactaacgc tgatgccgct ctgaaatcta tccag 45

<210> 204

<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 204
ctggatagat ttcagagcgg catcagcgtt agtcccgtta gtggc 45

<210> 205
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 205
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aacgctgatg ccgctctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 206
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 206

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln

```
1               5                   10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ala Asp Ala Ala Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 207
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 207
gccactgccg gggctaacgc tgatgccgct ctgaaagcta tccag 45

<210> 208
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 208
ctggatagct ttcagagcgg catcagcgtt agccccggca gtggc 45

<210> 209
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 209

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac tgccggggct 300

aacgctgatg ccgctctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 210
<211> 250

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 210

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Ala Gly Ala Asn Ala Asp Ala Ala Leu Lys Ala Ile
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205
```

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 211
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 211

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa agctatccag gctgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 212
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 212

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln

```
1               5                   10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ala Ile
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 213

<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 213
ctatccagga tgaaattcag gcacgtctgg cagaaatcga tcgcg 45

<210> 214
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 214
cgcgatcgat ttctgccaga cgtgcctgaa tttcatcctg gatag 45

<210> 215
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 215

```
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt       60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac      120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag      180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat      240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact      300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc aggcacgtct ggcagaaatc      360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag      420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt      480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac      540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg      600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg      660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct      720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg      780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa      840

gtcgac                                                                 846
```

<210> 216
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 216

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Ala Arg Leu Ala Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205
```

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 217
<211> 59
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 217
ggaagaaatc gatgccgttt ctgctgcgac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctc 59

<210> 218
<211> 59
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 218
gagacaggac tttaacaccg ttaaattgag tcgcagcaga aacggcatcg atttcttcc 59

<210> 219
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 219
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatgccgttt ctgctgcgac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 220
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 220

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Ala Val Ser Ala
85 90 95

Ala Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 221
<211> 53
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 221
cagcaacgtc tggaagaaat cgatgccgtt tctaatcaga ctcaatttaa cgg 53

<210> 222
<211> 53
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 222
ccgttaaatt gagtctgatt agaaacggca tcgatttctt ccagacgttg ctg 53

<210> 223
<211> 753
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 223

atgagcgggt tacggatcaa cagcgcgaaa gacgatgcgg caggccaggc gattgctaac 60

cgcttcactt ctaatatcaa aggtctgact caggcttccc gtaacgctaa cgacggcatt 120

tctattgcgc agaccactga aggtgcgctg aatgaaatca acaacaacct gcagcgtgtg 180

cgtgagttgt ctgttcaggc cactaacggg actaactctg attccgatct gaaatctatc 240

caggatgaaa ttcagcaacg tctggaagaa atcgatgccg tttctaatca gactcaattt 300

aacggtgtta aagtcctgtc tcaggacaac cagatgaaaa tccaggttgg tgctaacgat 360

ggtgaaacca ttaccatcga tctgcaaaaa attgatgtga aaagccttgg ccttgatggg 420

ttcaatgtta attccccggg aagtaccgct aacccactgg cttcaattga ttctgcattg 480

tcaaaagtgg acgcagttcg ttcttctctg ggggcaattc aaaaccgctt tgattcagcc 540

attaccaacc ttggcaatac ggtaaccaat ctgaactccg cgcgtagccg tatcgaagat 600

gctgactatg caacggaagt ttctaatatg tctaaagcgc agattctgca gcaggctggt 660

acttccgttc tggcgcaggc taaccaggtt ccgcaaaacg tcctctcttt actggttccg 720

cggggttctc atcatcatca tcatcatggt taa 753

<210> 224
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 224

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatgccgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 225
<211> 250

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 225

```
Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1               5                  10                  15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Ala Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

Asn Met Ser Lys Ala Gln Ile Leu Gln Gln Ala Gly Thr Ser Val Leu
    210                 215                 220
```

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 226
<211> 53
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 226
cgtttctaat cagactcaat ttgccgctgt taaagtcctg tctcaggaca acc 53

<210> 227
<211> 53
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 227
ggttgtcctg agacaggact ttaacagcgg caaattgagt ctgattagaa acg 53

<210> 228
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 228
taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttgcc gctgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 229
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 229

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Ala Ala Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
100 105 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
130 135 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145 150 155 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
165 170 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
180 185 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
195 200 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225 230 235 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
245 250

<210> 230
<211> 52
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 230
gttaaagtcc tgtctcagga caacgcgatg gcaatccagg ttggtgctaa cg 52

<210> 231
<211> 52
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 231
cgttagcacc aacctggatt gccatcgcgt tgtcctgaga caggacttta ac 52

<210> 232
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 232

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaacgcg 420

atggcaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 233
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 233

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
85 90 95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Ala Met
100 105 110

Ala Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
115 120 125

```
Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 234
<211> 53
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 234
gatgaaaatc caggttggtg ctagcgctgc tgaaaccatt accatcgatc tgc 53

<210> 235
<211> 53
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 235
gcagatcgat ggtaatggtt tcagcagcgc tagcaccaac ctggattttc ate 53

<210> 236
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 236

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc tagcgctgct gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gactatgcaa cggaagtttc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 237
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 237

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
35 40 45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
50 55 60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65 70 75 80

```
Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

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

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Tyr Ala Thr Glu Val Ser
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 238
<211> 56
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 238
gccgtatcga agatgctgac gctggagcgg aagttgctaa tatgtctaaa gcgcag 56

<210> 239
<211> 56
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 239
ctgcgcttta gacatattag caacttccgc tccagcgtca gcatcttcga tacggc 56

<210> 240
<211> 846
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 240

taatacgact cactataggg gaattgtgag cggataacaa ttcccctcta gaataatttt 60

gtttaacttt aagaaggaga tatacatatg agcgggttac ggatcaacag cgcgaaagac 120

gatgcggcag gccaggcgat tgctaaccgc ttcacttcta atatcaaagg tctgactcag 180

gcttcccgta acgctaacga cggcatttct attgcgcaga ccactgaagg tgcgctgaat 240

gaaatcaaca acaacctgca gcgtgtgcgt gagttgtctg ttcaggccac taacgggact 300

aactctgatt ccgatctgaa atctatccag gatgaaattc agcaacgtct ggaagaaatc 360

gatcgcgttt ctaatcagac tcaatttaac ggtgttaaag tcctgtctca ggacaaccag 420

atgaaaatcc aggttggtgc taacgatggt gaaaccatta ccatcgatct gcaaaaaatt 480

gatgtgaaaa gccttggcct tgatgggttc aatgttaatt ccccgggaag taccgctaac 540

ccactggctt caattgattc tgcattgtca aaagtggacg cagttcgttc ttctctgggg 600

gcaattcaaa accgctttga ttcagccatt accaaccttg gcaatacggt aaccaatctg 660

aactccgcgc gtagccgtat cgaagatgct gacgctggag cggaagttgc taatatgtct 720

aaagcgcaga ttctgcagca ggctggtact tccgttctgg cgcaggctaa ccaggttccg 780

caaaacgtcc tctctttact ggttccgcgg ggttctcatc atcatcatca tcatggttaa 840

gtcgac 846

<210> 241
<211> 250
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 241

Met Ser Gly Leu Arg Ile Asn Ser Ala Lys Asp Asp Ala Ala Gly Gln
1 5 10 15

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

```
Ser Arg Asn Ala Asn Asp Gly Ile Ser Ile Ala Gln Thr Thr Glu Gly
        35                  40                  45

Ala Leu Asn Glu Ile Asn Asn Asn Leu Gln Arg Val Arg Glu Leu Ser
    50                  55                  60

Val Gln Ala Thr Asn Gly Thr Asn Ser Asp Ser Asp Leu Lys Ser Ile
65                  70                  75                  80

Gln Asp Glu Ile Gln Gln Arg Leu Glu Glu Ile Asp Arg Val Ser Asn
                85                  90                  95

Gln Thr Gln Phe Asn Gly Val Lys Val Leu Ser Gln Asp Asn Gln Met
            100                 105                 110

Lys Ile Gln Val Gly Ala Asn Asp Gly Glu Thr Ile Thr Ile Asp Leu
        115                 120                 125

Gln Lys Ile Asp Val Lys Ser Leu Gly Leu Asp Gly Phe Asn Val Asn
    130                 135                 140

Ser Pro Gly Ser Thr Ala Asn Pro Leu Ala Ser Ile Asp Ser Ala Leu
145                 150                 155                 160

Ser Lys Val Asp Ala Val Arg Ser Ser Leu Gly Ala Ile Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Phe Asp Ser Ala Ile Thr Asn Leu Gly Asn Thr Val Thr Asn Leu Asn
            180                 185                 190

Ser Ala Arg Ser Arg Ile Glu Asp Ala Asp Ala Gly Ala Glu Val Ala
        195                 200                 205

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

Ala Gln Ala Asn Gln Val Pro Gln Asn Val Leu Ser Leu Leu Val Pro
225                 230                 235                 240

Arg Gly Ser His His His His His His Gly
                245                 250
```

<210> 242
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia sintética

<400> 242

Ser Pro Gly
1

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición relacionada con la flagelina, comprendiendo la composición una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID Nº: 17 o que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID Nº: 150, en donde la composición relacionada con la flagelina activa la señalización de TLR5 al mismo nivel que el de una SEQ ID NO: 2.

2. La composición relacionada con la flagelina de la reivindicación 1, en donde la composición tiene antigenicidad e inmunogenicidad reducidas en comparación con la SEQ ID NO: 2.

3. La composición relacionada con la flagelina de la reivindicación 1, en donde la composición relacionada con la flagelina demuestra una farmacocinética mejorada en comparación con la SEQ ID NO: 2.

4. La composición relacionada con la flagelina de la reivindicación 1, en donde la composición relacionada con la flagelina demuestra una retención *in vivo* mayor en comparación con la SEQ ID NO:2.

5. La composición relacionada con la flagelina de la reivindicación 1, que además comprende una etiqueta N terminal.

6. La composición relacionada con la flagelina de la reivindicación 1, que además comprende una etiqueta C terminal.

7. La composición relacionada con la flagelina de la reivindicación 1, en donde la composición relacionada con la flagelina induce la expresión mediada por NF-κB de una o más de las citocinas seleccionadas de IL-6, IL-12, quimioatrayente de queratinocitos (KC), IL-10, G-CSF, MCP-1, TNF-α, MIG, y MIP-2.

8. Una composición farmacéutica que comprende la composición relacionada con la flagelina de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición relacionada con la flagelina para usar en la estimulación de la señalización de TLR5 en sujeto que lo necesita, en donde la composición relacionada con la flagelina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17 o que tiene al menos un 95 % identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 150, en donde la composición relacionada con la flagelina activa la señalización de TLR5 a un nivel igual al de una SEQ ID NO: 2.

10. La composición para el uso de la reivindicación 9, en donde el sujeto sufre daño inducido por radiación.

11. La composición para el uso de la reivindicación 10, en donde el sujeto ha sido sometido a una dosis letal de radiación.

12. La composición para el uso de la reivindicación 10, en donde el sujeto está siendo sometiendo a radioterapia.

13. La composición para el uso de la reivindicación 9, en donde la composición relacionada con la flagelina es para ser administrada antes de la exposición a la radiación.

14. La composición para el uso de la reivindicación 10, en donde la composición relacionada con la flagelina es para ser administrada durante la exposición a la radiación.

15. La composición para el uso de la reivindicación 10, en donde la composición relacionada con la flagelina es para ser administrada después de la exposición a la radiación.

16. La composición para el uso de la reivindicación 10, en donde la composición relacionada con la flagelina tiene una antigenicidad y una inmunogenicidad reducidas en comparación con la SEQ ID NO:2.

FIG. 1A

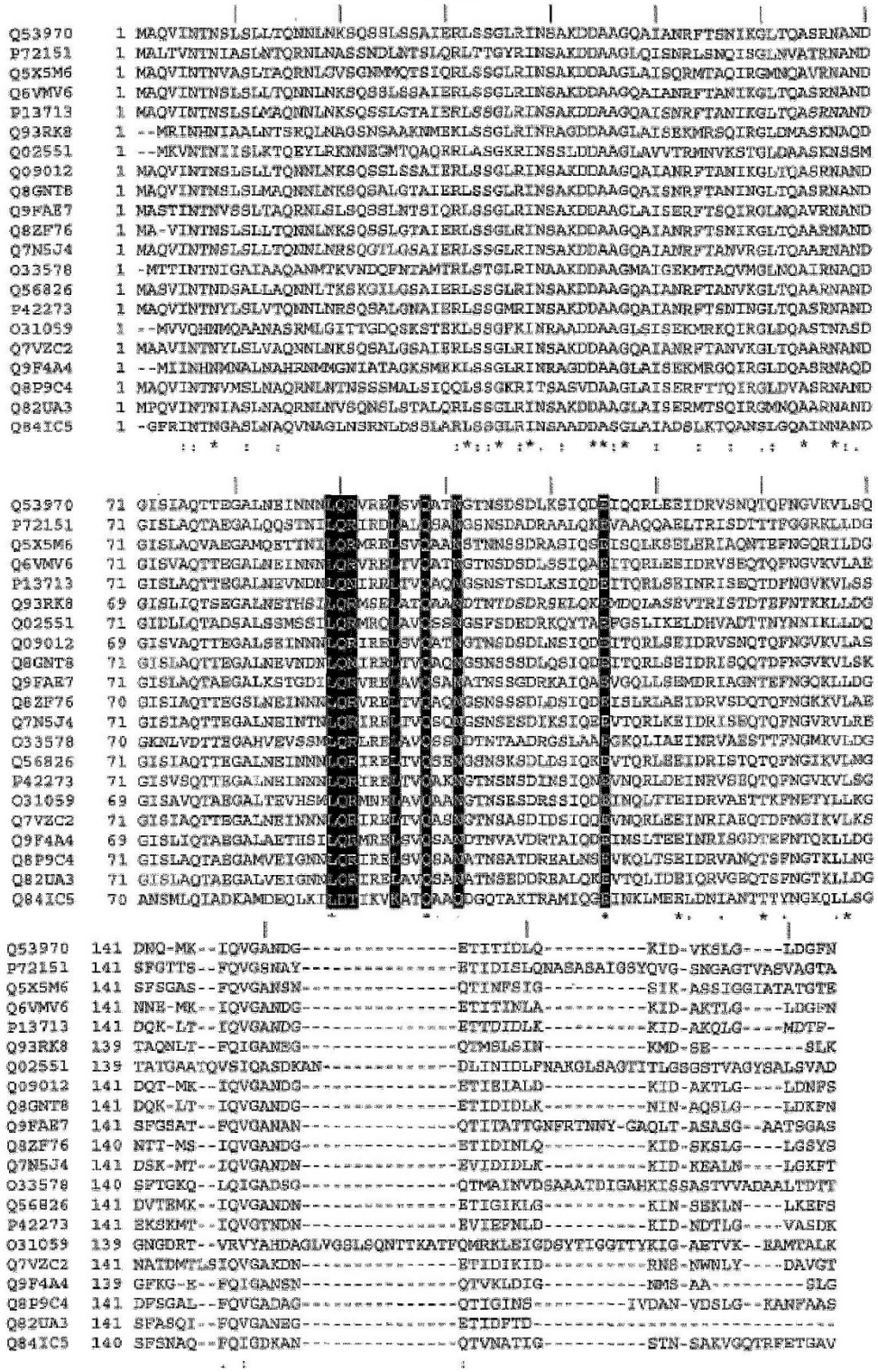


FIG. 1B

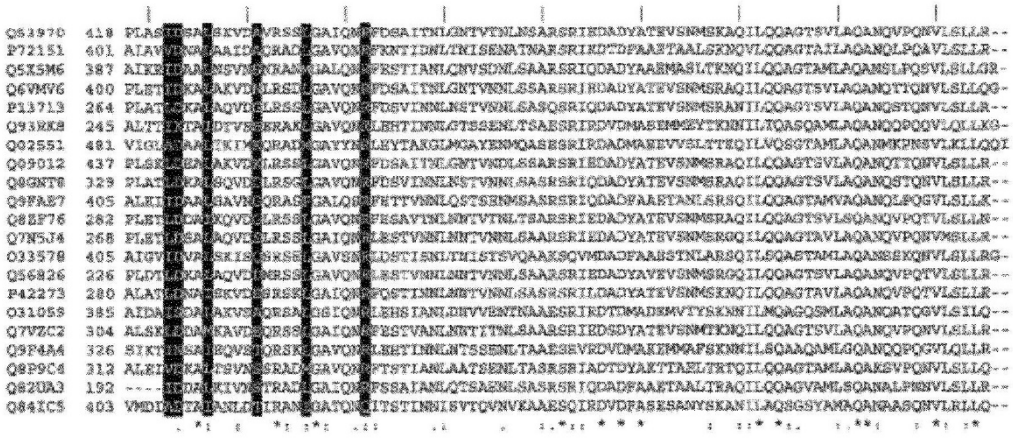


FIG. 2A

Eficacias de unión (oscuro) frente a señalización (claro) (todas normalizadas para CBLB502)

A

ID Mutante	Mutaciones
502	WT
PIM	Interfaz primaria, Q89A;R90A;Q97A
DIM	Interfaz secundaria, Q128A;Q130A;K135A
DIM2.1	Interfaz secundaria, R124D;Q128A;Q130A;K135A
DIM2.2	Interfaz secundaria, R124D;Q128A;Q130A;K135A
DIM3.1	Interfaz secundaria, R124; Δ126-128;T129G;Q130G;K135E

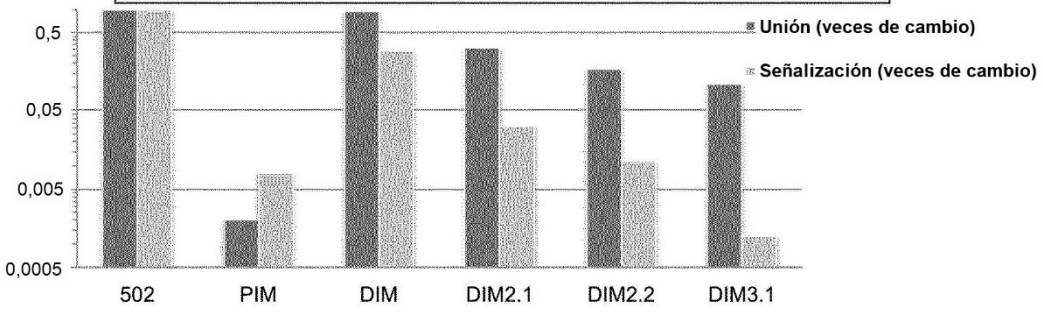


FIG. 2B

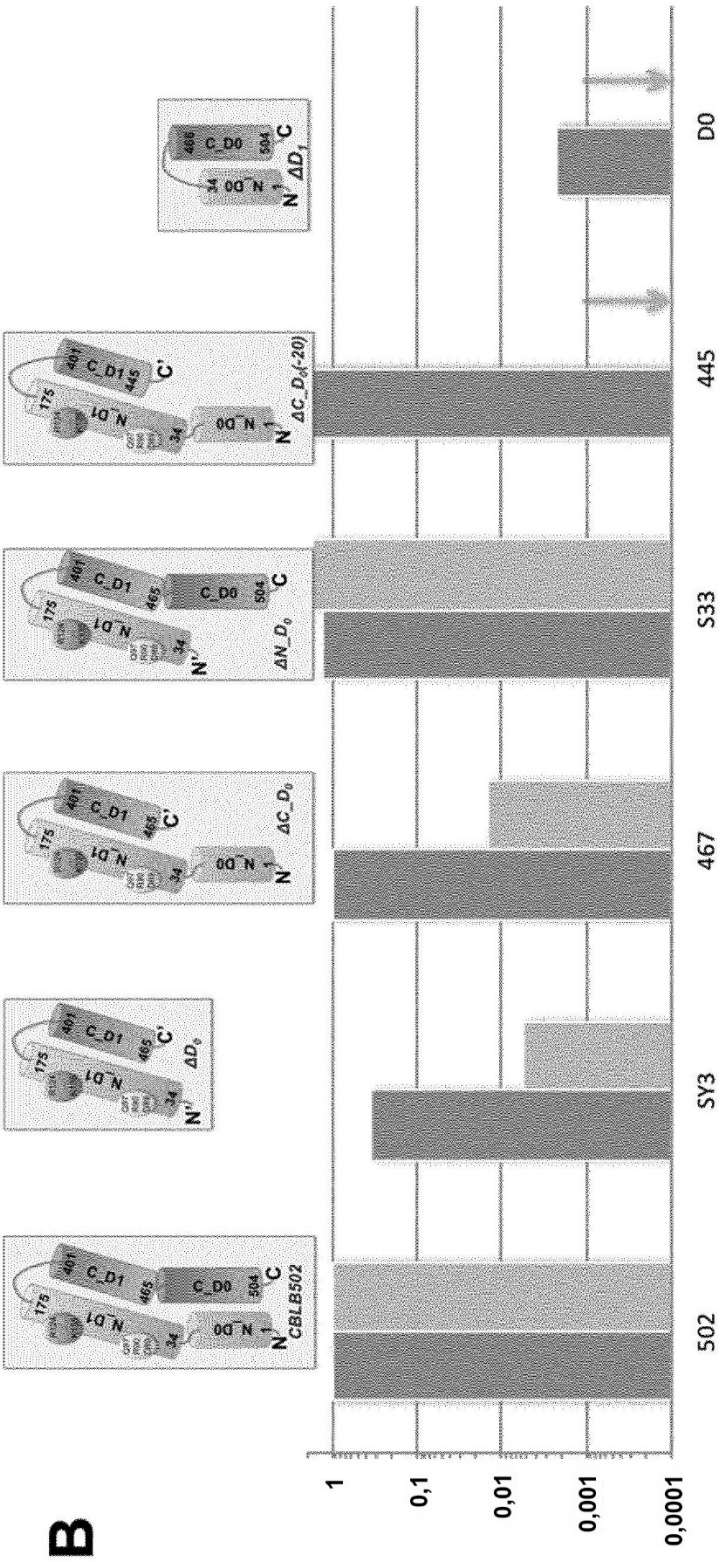

B
CBLB502
ΔD0
ΔN_D0
ΔC_D0
ΔC_D0(-20)
ΔD1
C_D1
C_D0
N_D1
N_D0
1
0,1
0,01
0,001
0,0001
502
SY3
467
S33
445
D0

FIG. 3

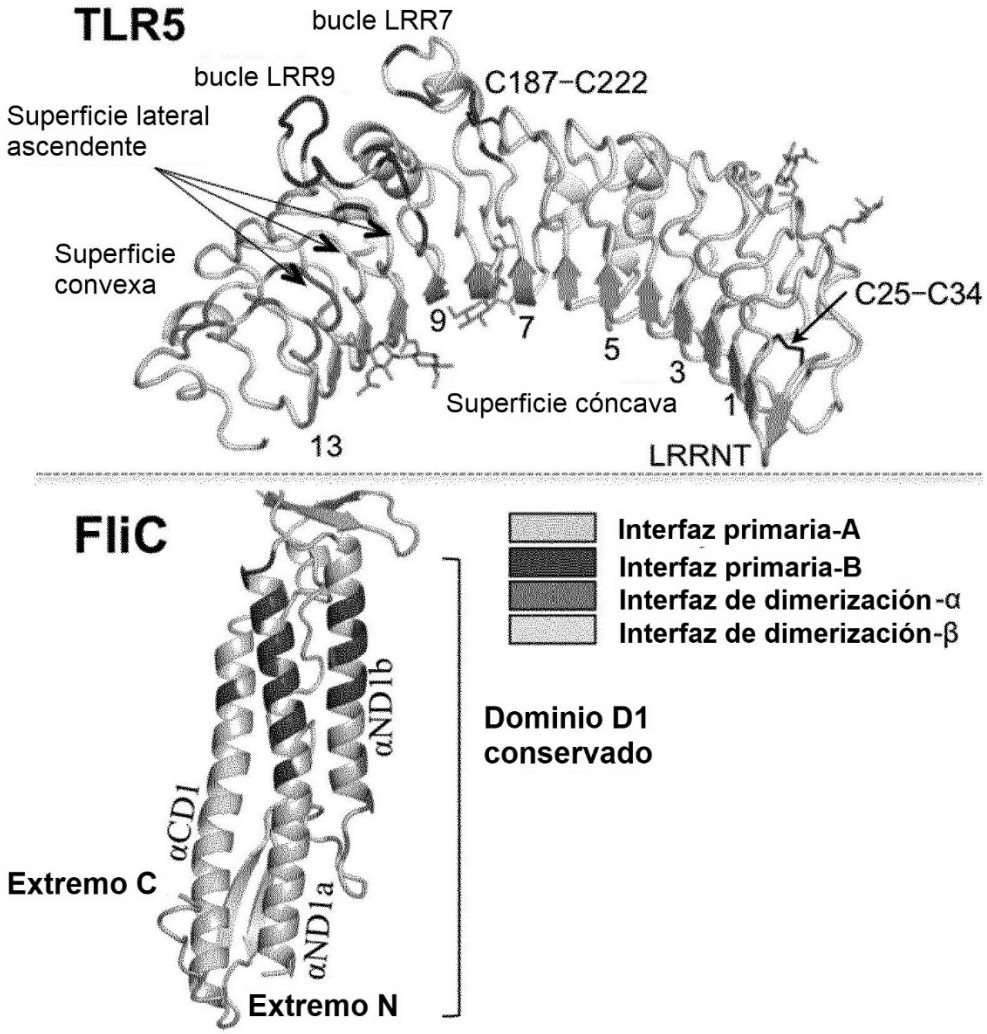

TLR5
bucle LRR7
bucle LRR9
C187–C222
Superficie lateral ascendente
Superficie convexa
C25–C34
9
7
5
3
1
13
Superficie cóncava
LRRNT
FliC
Interfaz primaria-A
Interfaz primaria-B
Interfaz de dimerización-α
Interfaz de dimerización-β
αND1b
αCD1
αND1a
Dominio D1 conservado
Extremo C
Extremo N

FIG. 4

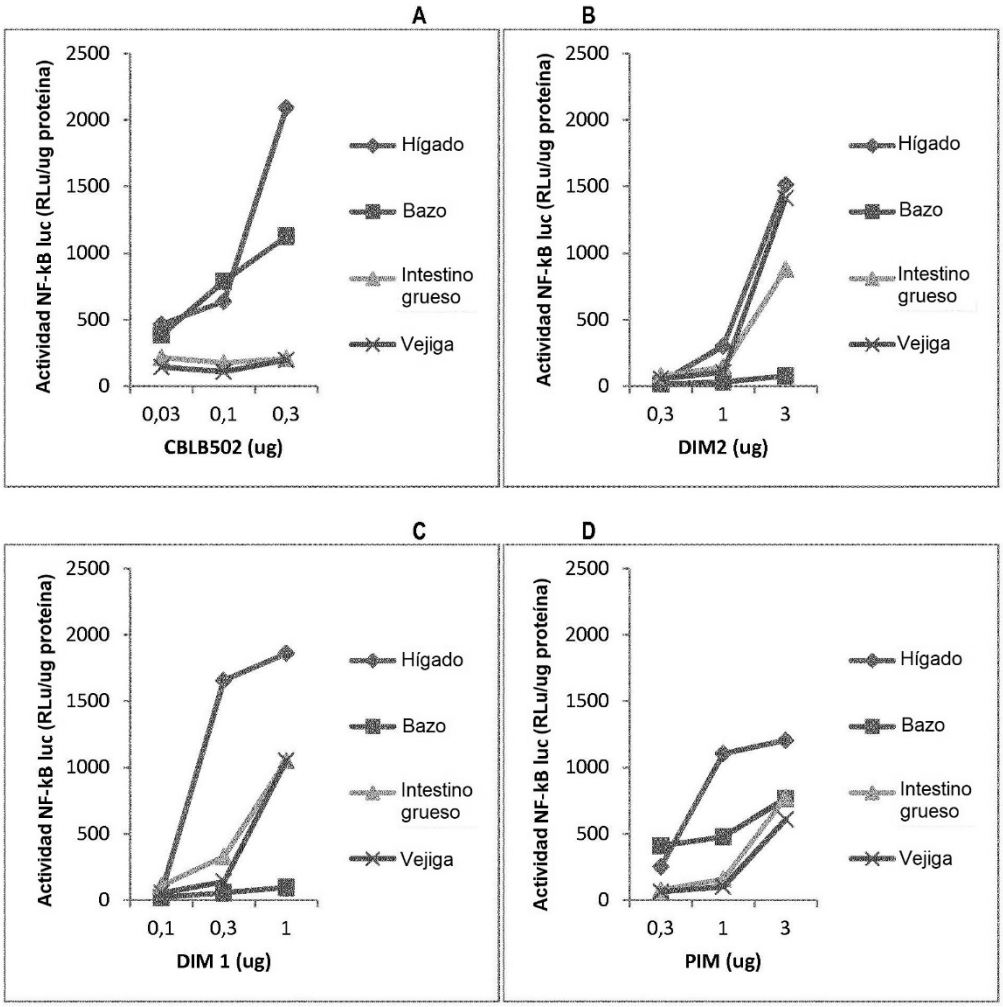

A
B
C
D
Actividad NF-kB luc (RLu/ug proteína)
2500
2000
1500
1000
500
0
Hígado
Bazo
Intestino grueso
Vejiga
0,03
0,1
0,3
CBLB502 (ug)
0,3
1
3
DIM2 (ug)
0,1
0,3
1
DIM 1 (ug)
PIM (ug)

FIG. 4 (cont.)

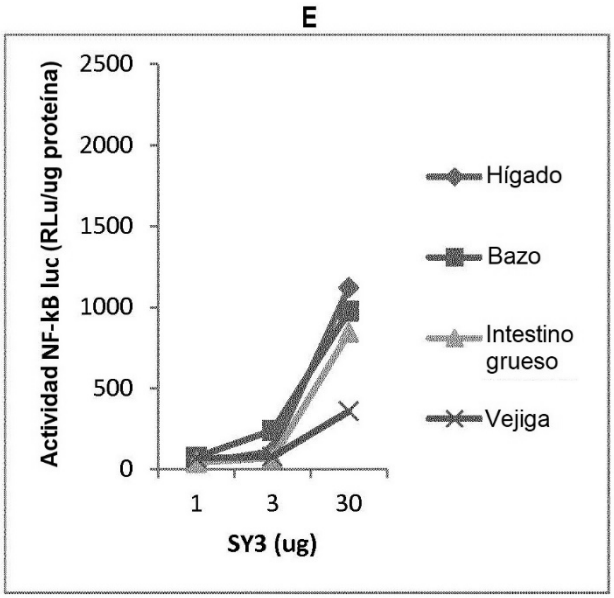

E
Actividad NF-kB luc (RLu/ug proteína)
2500
2000
1500
1000
500
0
1
3
30
SY3 (ug)
Hígado
Bazo
Intestino grueso
Vejiga

FIG. 5

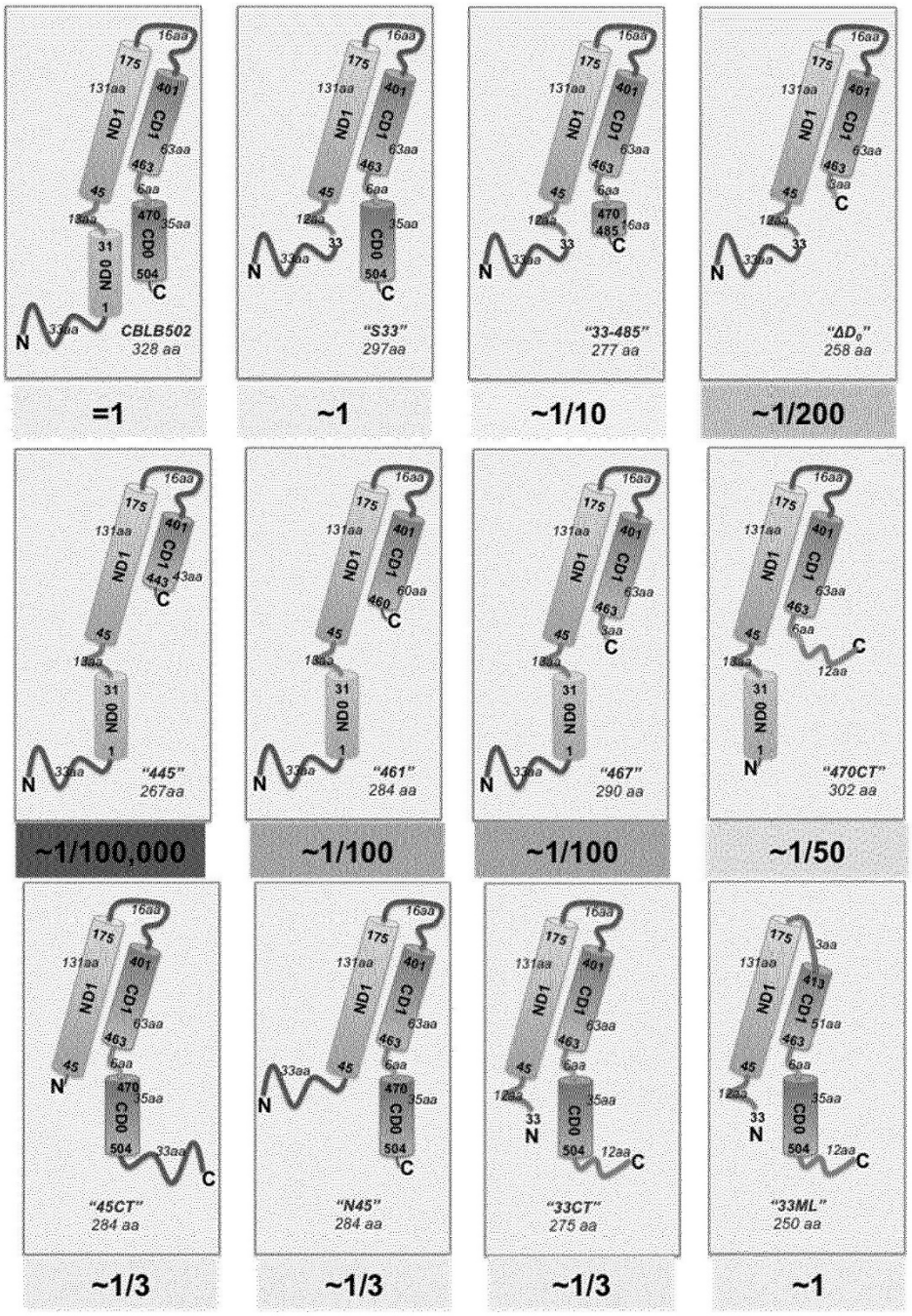
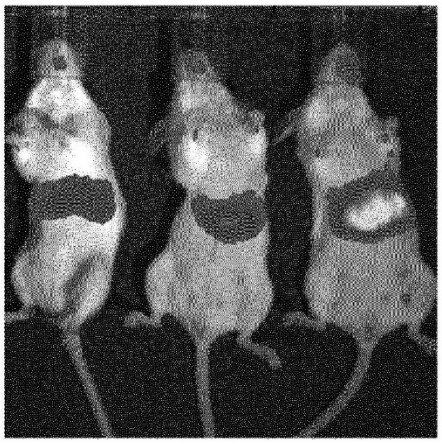

CBLB502
328 aa
=1
"S33"
297aa
~1
"33-485"
277 aa
~1/10
"ΔD9"
258 aa
~1/200
"445"
267aa
~1/100,000
"461"
284 aa
~1/100
"467"
290 aa
~1/100
"470CT"
302 aa
~1/50
"45CT"
284 aa
~1/3
"N45"
284 aa
~1/3
"33CT"
275 aa
~1/3
"33ML"
250 aa
~1

FIG. 6

A

502 0,1 µg



B

S33 0,1 µg

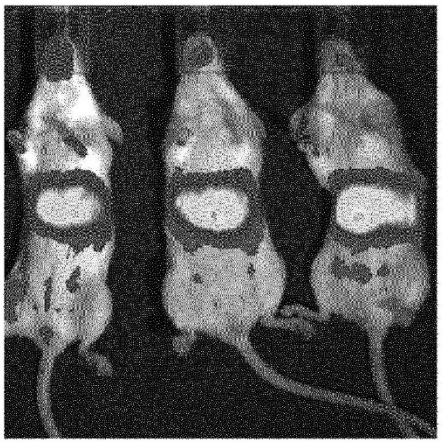
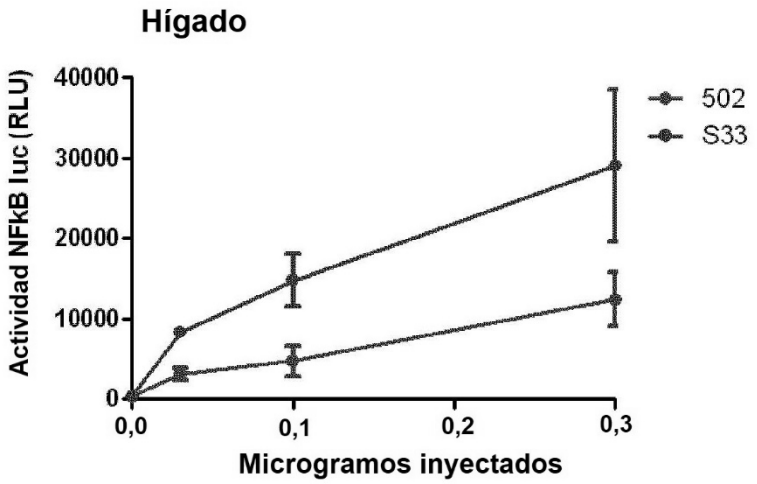


FIG. 7

A


Hígado
Actividad NFkB luc (RLU)
40000
30000
20000
10000
0
0,0
0,1
0,2
0,3
Microgramos inyectados
502
S33

B

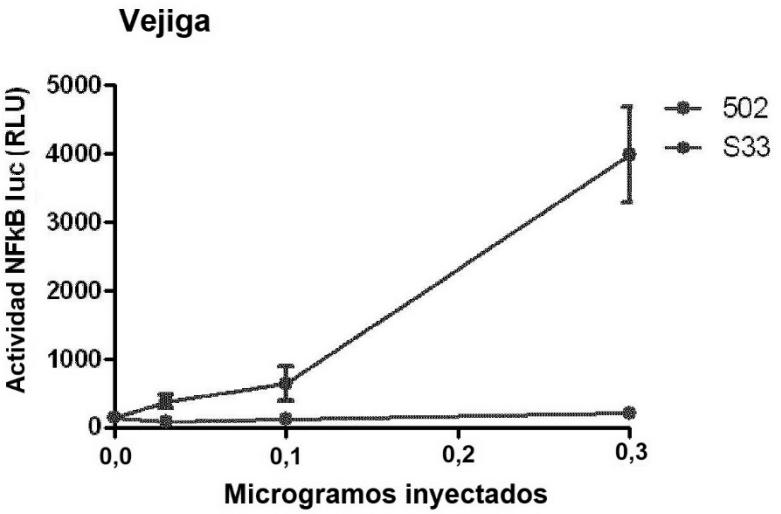
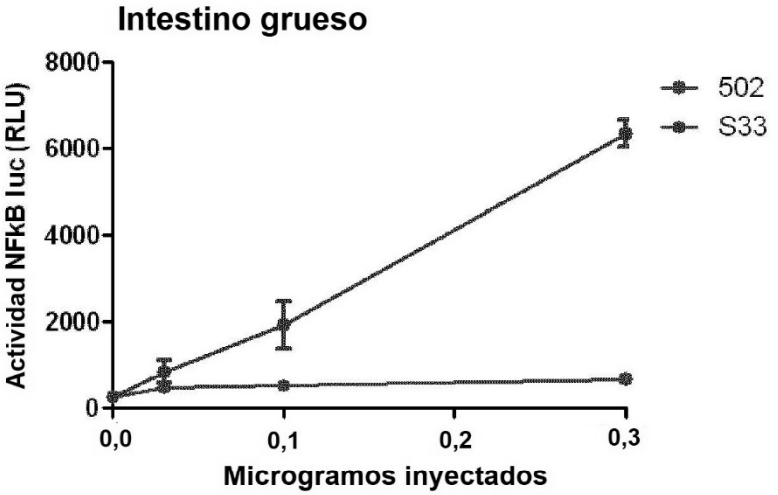

Vejiga
Actividad NFkB luc (RLU)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0,0
0,1
0,2
0,3
Microgramos inyectados
502
S33

FIG. 7 (cont.)

C


Intestino grueso
Actividad NFkB luc (RLU)
8000
6000
4000
2000
0
0,0
0,1
0,2
0,3
Microgramos inyectados
502
S33

D

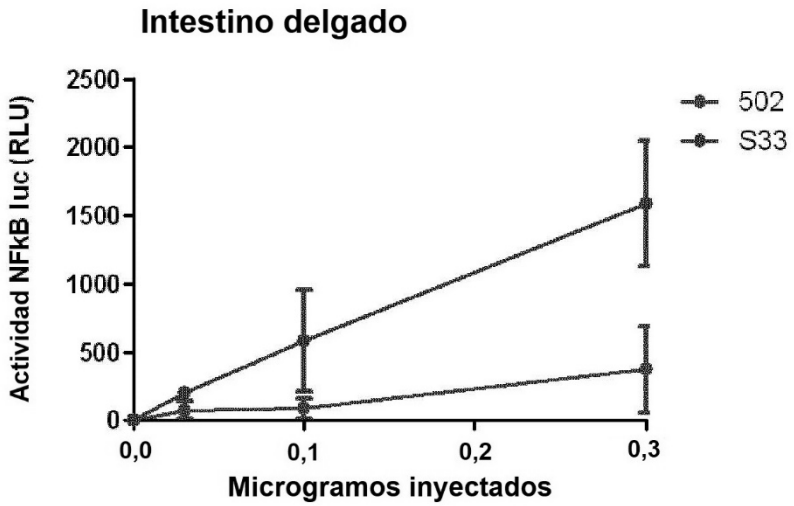
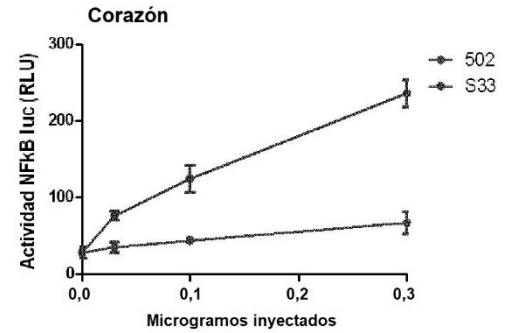
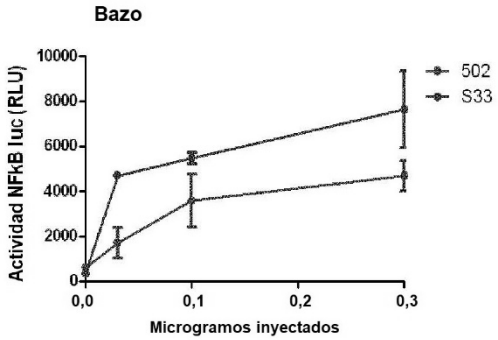

Intestino delgado
Actividad NFkB luc (RLU)
2500
2000
1500
1000
500
0
0,0
0,1
0,2
0,3
Microgramos inyectados
502
S33

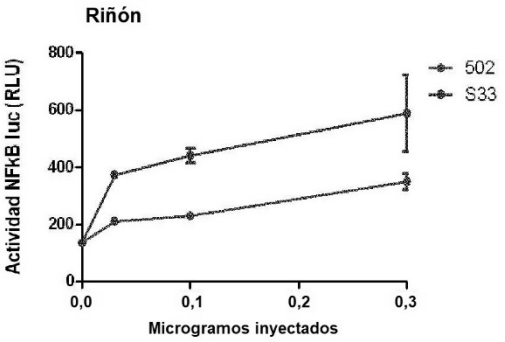
FIG. 7 (cont.)

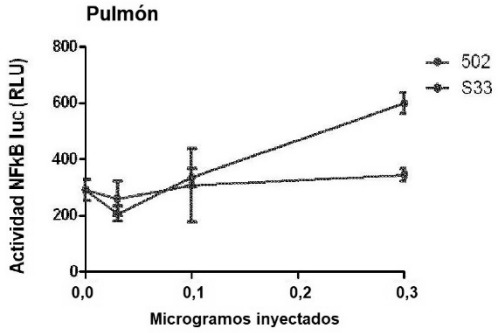
E



F







G

H

FIG. 8

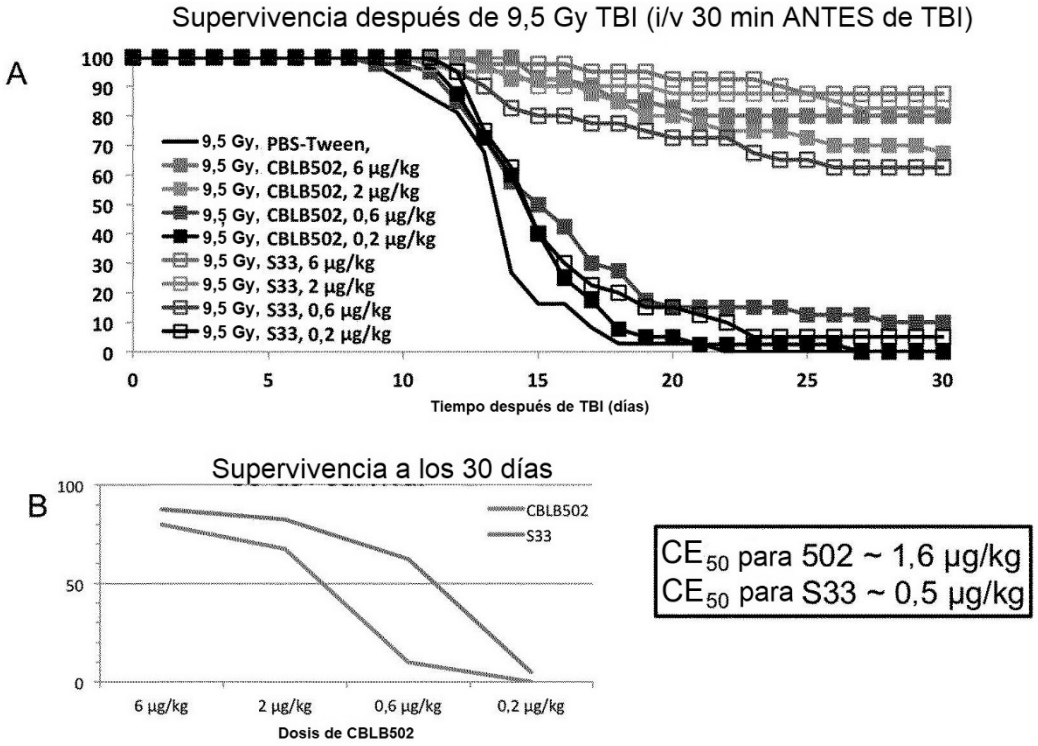

A
Supervivencia después de 9,5 Gy TBI (i/v 30 min ANTES de TBI)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo después de TBI (días)
9,5 Gy, PBS-Tween,
9,5 Gy, CBLB502, 6 µg/kg
9,5 Gy, CBLB502, 2 µg/kg
9,5 Gy, CBLB502, 0,6 µg/kg
9,5 Gy, CBLB502, 0,2 µg/kg
9,5 Gy, S33, 6 µg/kg
9,5 Gy, S33, 2 µg/kg
9,5 Gy, S33, 0,6 µg/kg
9,5 Gy, S33, 0,2 µg/kg
B
Supervivencia a los 30 días
100
50
0
CBLB502
S33
6 µg/kg
2 µg/kg
0,6 µg/kg
0,2 µg/kg
Dosis de CBLB502
CE50 para 502 ~ 1,6 µg/kg
CE50 para S33 ~ 0,5 µg/kg

FIG. 9

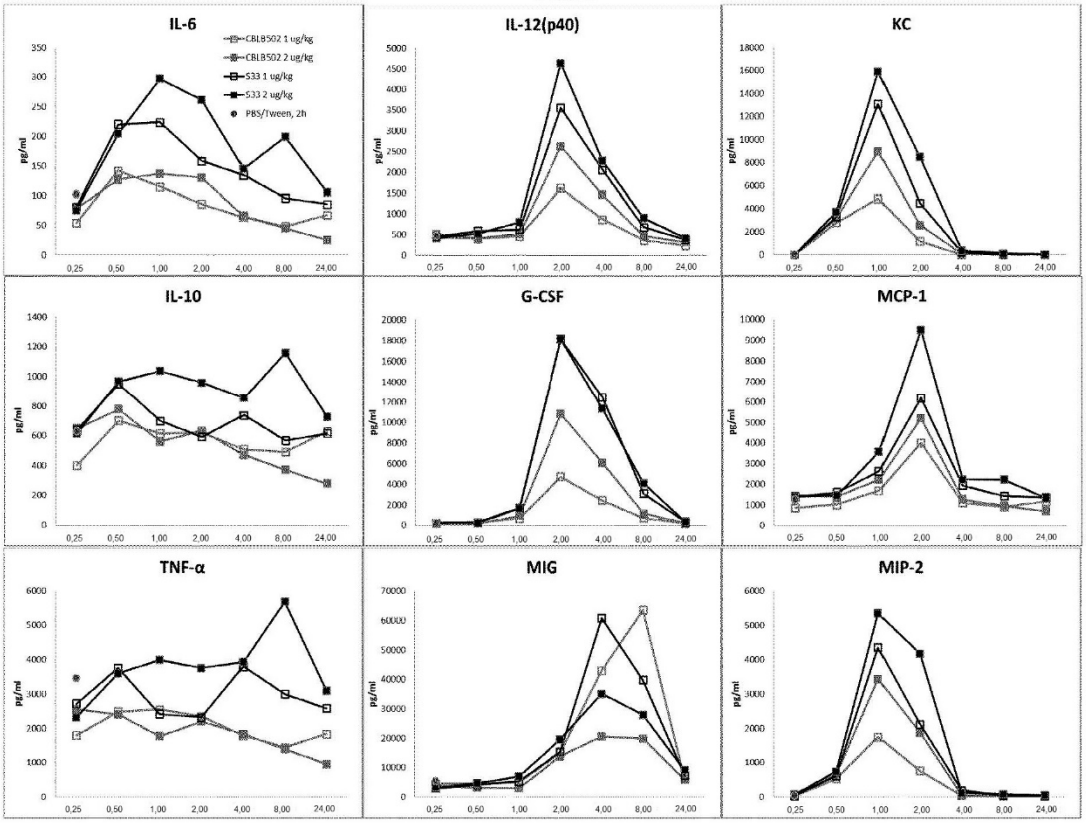

IL-6
CBLB502 1 ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
533 1 ug/kg
533 2 ug/kg
PBS/Tween, 2h
pg/ml
0,25 0,50 1,00 2,00 4,00 8,00 24,00
IL-12(p40)
KC
IL-10
G-CSF
MCP-1
TNF-α
MIG
MIP-2

FIG. 10

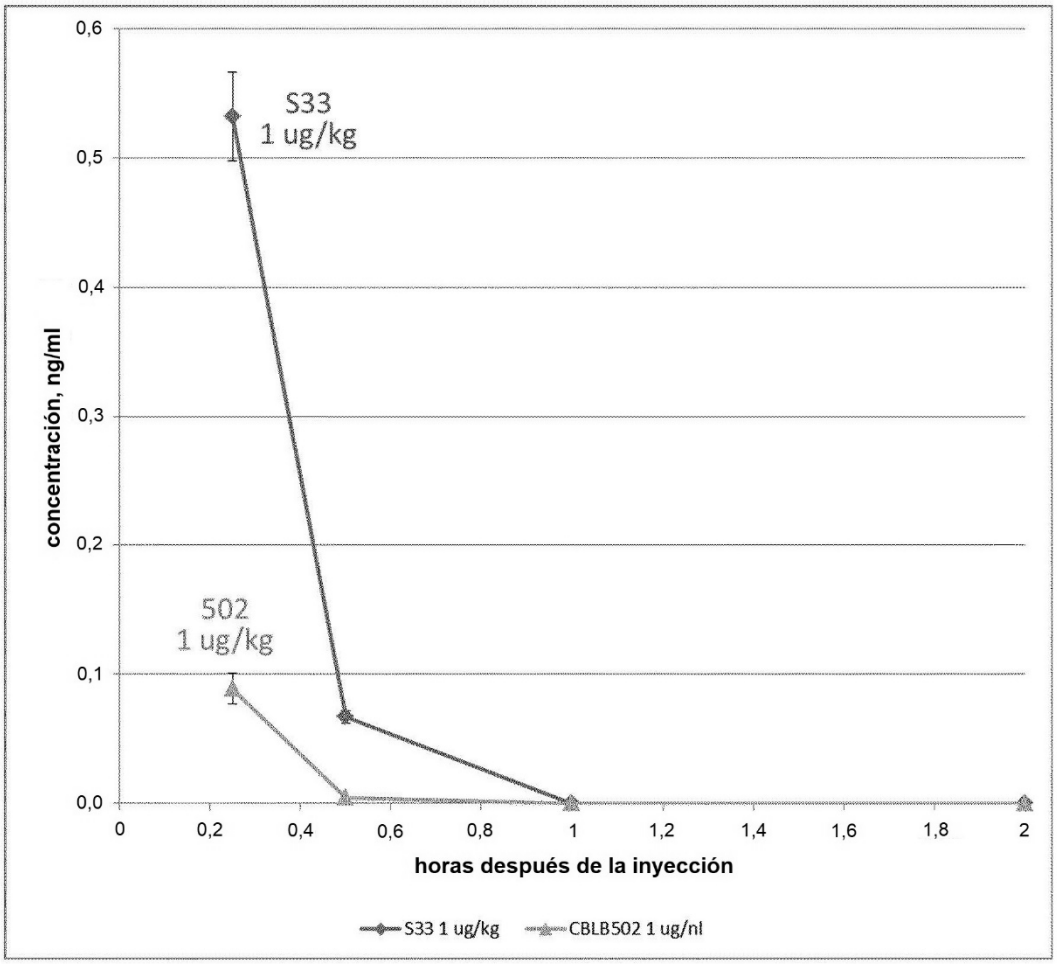

0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
concentración, ng/ml
S33
1 ug/kg
502
1 ug/kg
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1
1,2
1,4
1,6
1,8
2
horas después de la inyección
S33 1 ug/kg
CBLB502 1 ug/nl

FIG. 11

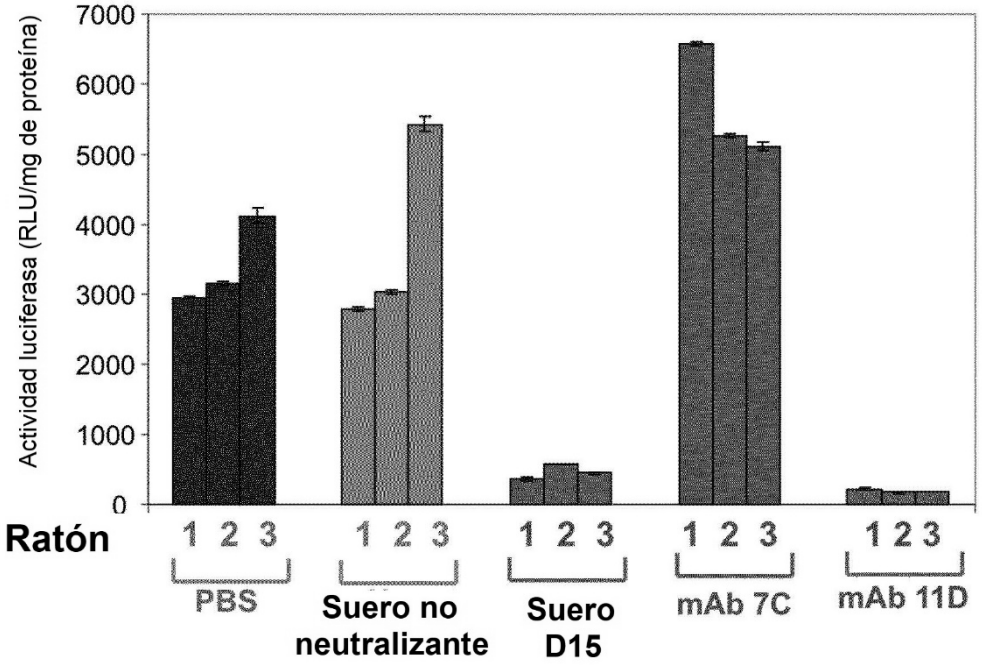

Actividad luciferasa (RLU/mg de proteína)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Ratón
1 2 3
1 2 3
1 2 3
1 2 3
1 2 3
PBS
Suero no neutralizante
Suero D15
mAb 7C
mAb 11D

FIG. 12

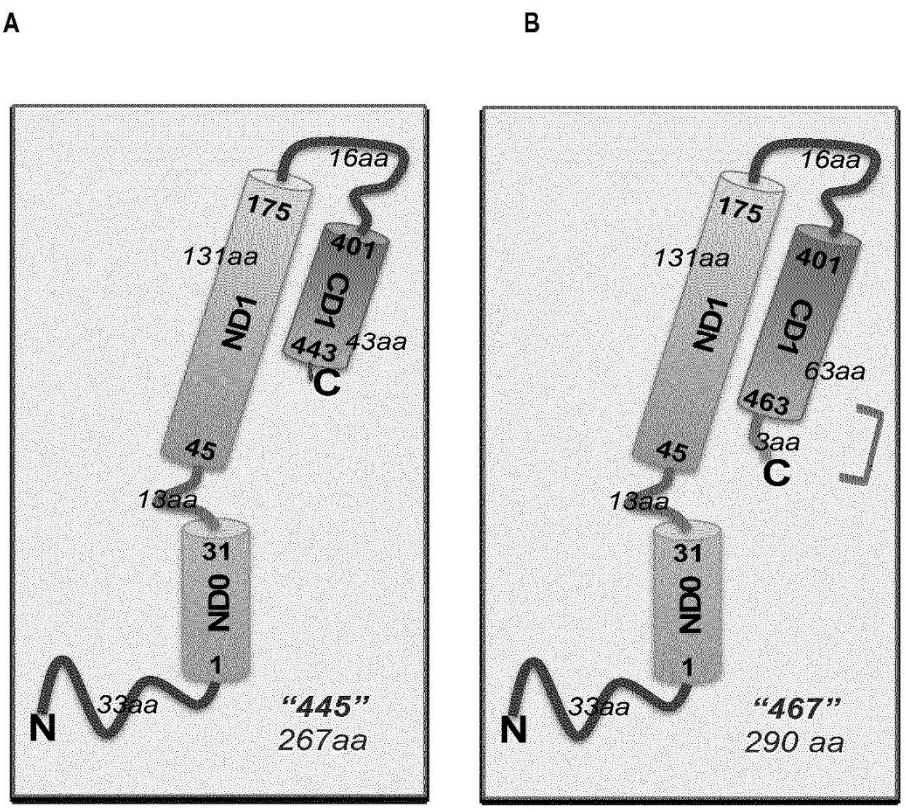

A
16aa
175
401
131aa
ND1
CD1
443
43aa
C
45
13aa
31
ND0
1
N
33aa
"445"
267aa
B
16aa
175
401
131aa
ND1
CD1
63aa
463
3aa
C
45
13aa
31
ND0
1
N
33aa
"467"
290 aa

FIG. 13

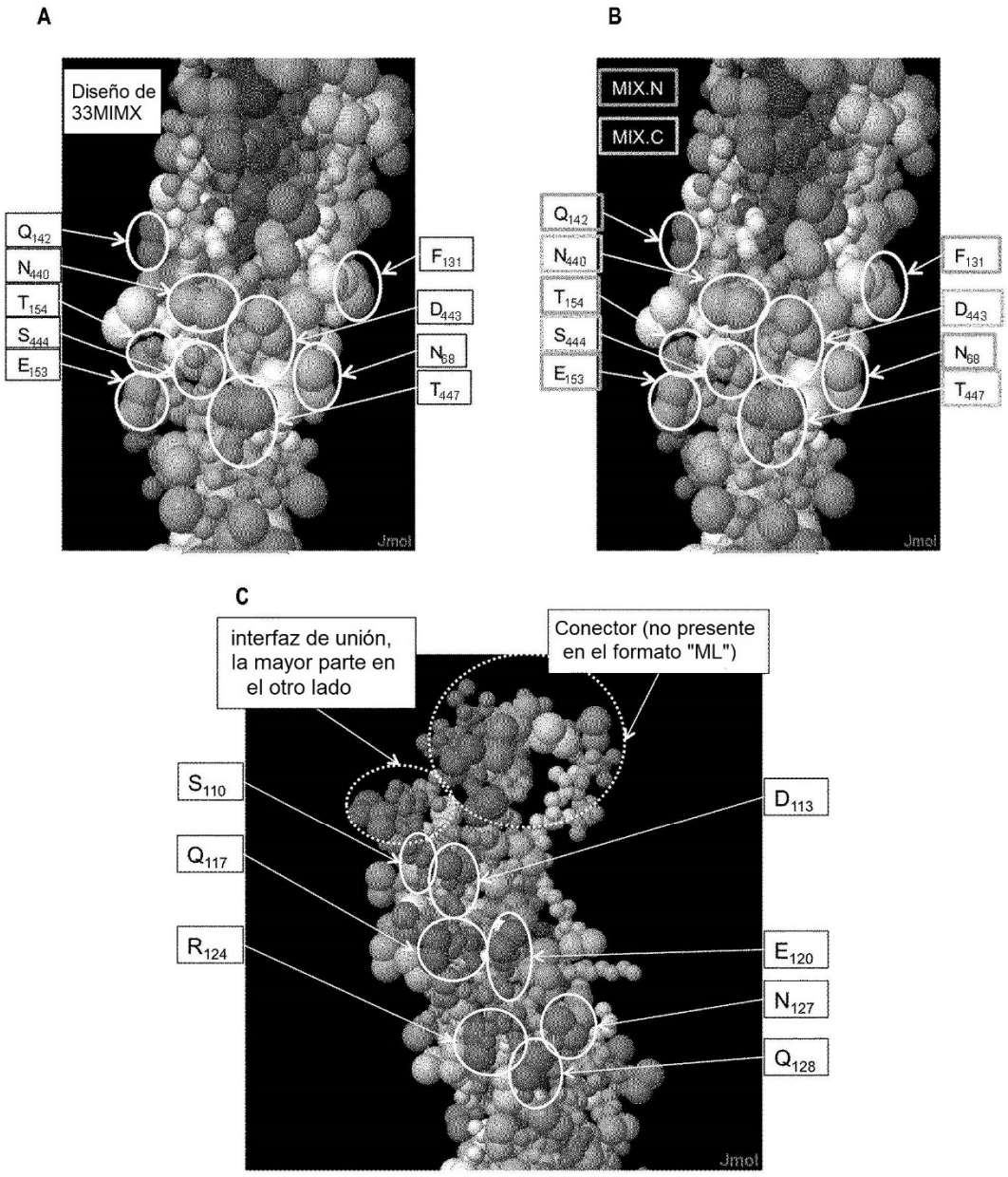

A
Diseño de 33MIMX
Q142
N440
T154
S444
E153
F131
D443
N68
T447
Jmol
B
MIX.N
MIX.C
Q142
N440
T154
S444
E153
F131
D443
N68
T447
Jmol
C
interfaz de unión, la mayor parte en el otro lado
Conector (no presente en el formato "ML")
S110
Q117
R124
D113
E120
N127
Q128
Jmol

FIG. 14

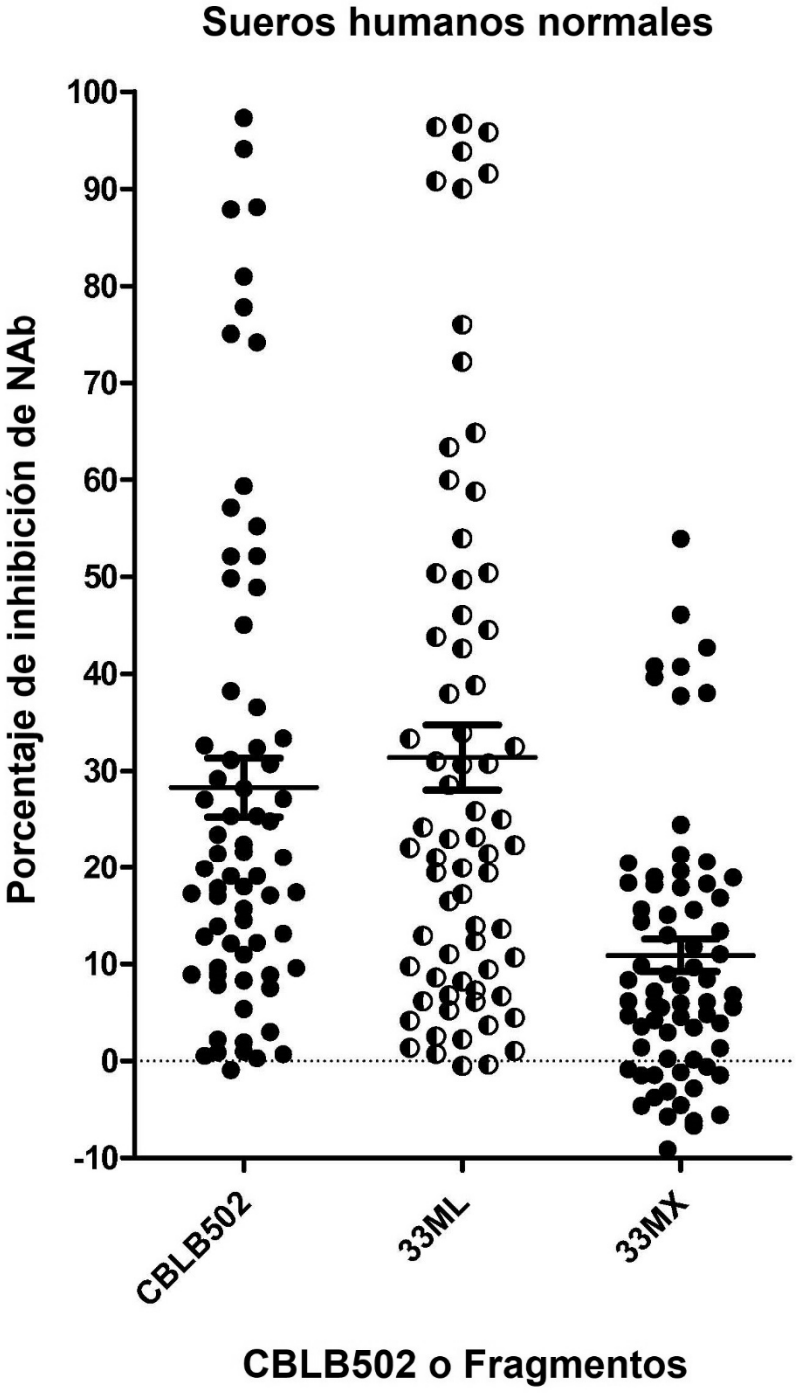

Sueros humanos normales
Porcentaje de inhibición de NAb
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
CBLB502
33ML
33MX
CBLB502 o Fragmentos

FIG. 15

A

	Promedio	
Tiempo	CBLB502, ng/ml	
h	1 µg/kg	2 µg/kg
0,08	1,030	2,453
0,25	0,069	0,178
0,5	0,015	0,021
1	BLQ	0,005
2	BLQ	BLQ
4	BLQ	BLQ
8	BLQ	BLQ
24	BLQ	BLQ

	Promedio	
Tiempo	33MX, ng/ml	
h	1 µg/kg	2 µg/kg
0,08	1,218	3,029
0,25	0,139	0,343
0,5	0,034	0,064
1	0,020	0,036
2	0,008	0,015
4	BLQ	BLQ
8	BLQ	BLQ
24	BLQ	BLQ

	STDEV	
Tiempo	CBLB502, ng/ml	
h	1 µg/kg	2 µg/kg
0,08	0,823	1,051
0,25	0,025	0,037
0,5	0,010	0,004
1	ND	0,011
2	ND	ND
4	ND	ND
8	ND	ND
24	ND	ND

	STDEV	
Tiempo	33MX, ng/ml	
h	1 µg/kg	2 µg/kg
0,08	0,224	0,789
0,25	0,029	0,153
0,5	0,006	0,011
1	0,010	0,008
2	0,001	0,010
4	ND	ND
8	ND	ND
24	ND	ND

B

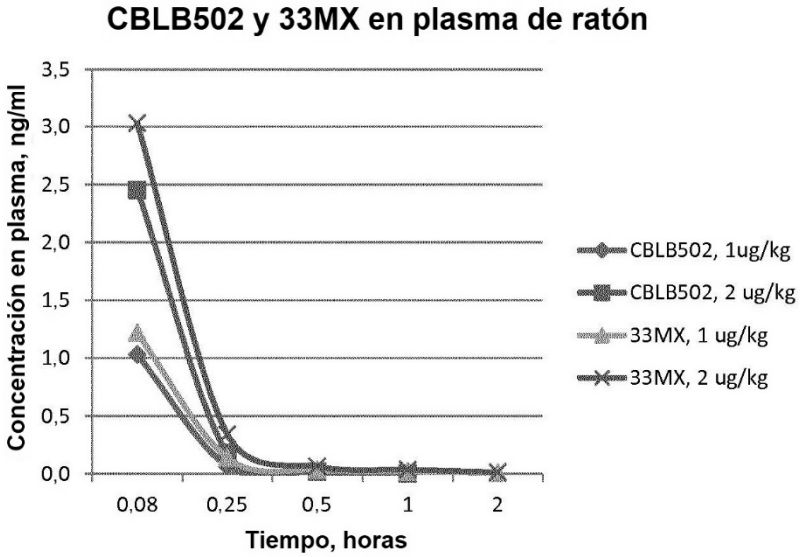


FIG. 16A

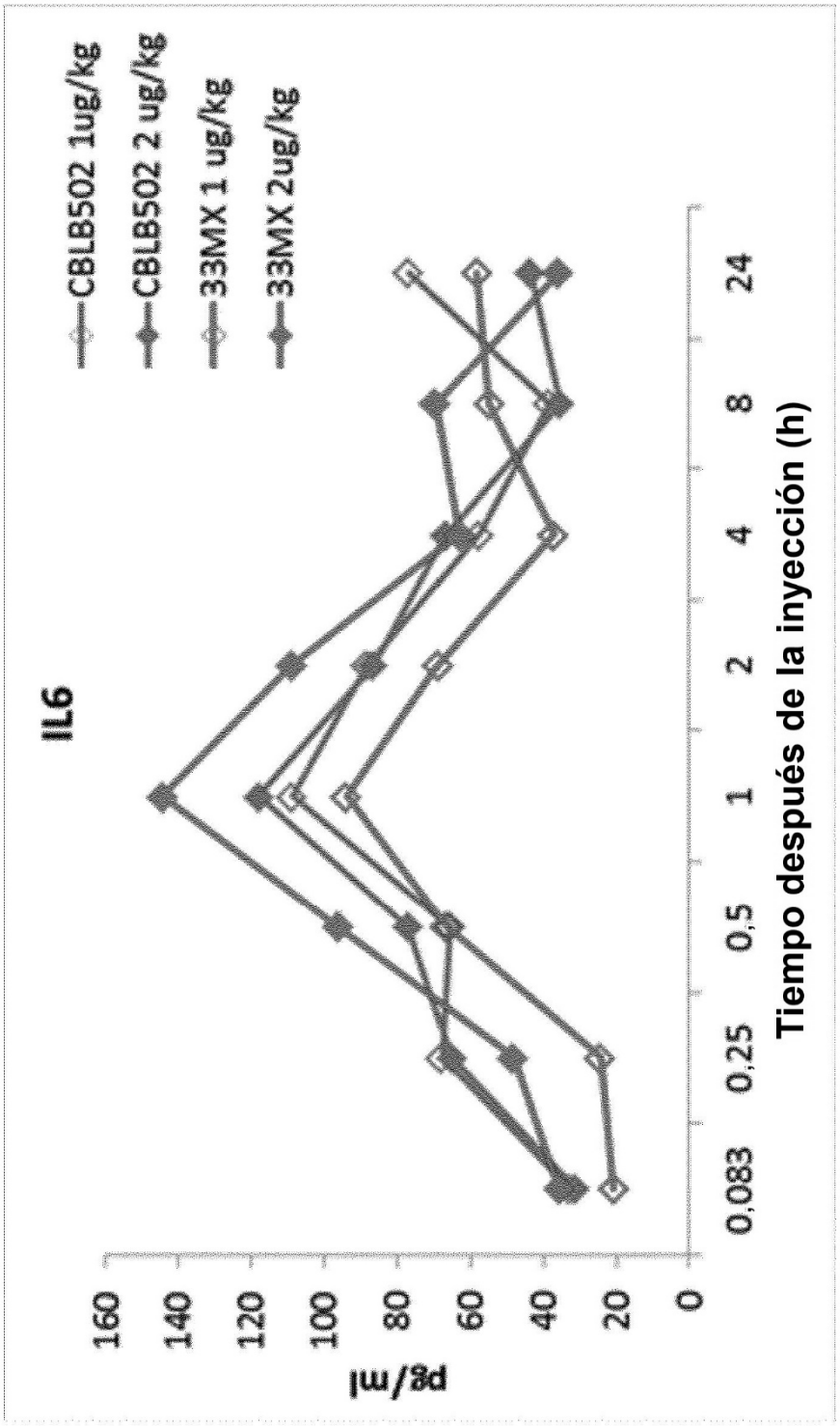

IL6
CBLB502 1ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
33MX 1 ug/kg
33MX 2ug/kg
pg/ml
0
20
40
60
80
100
120
140
160
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

FIG. 16B

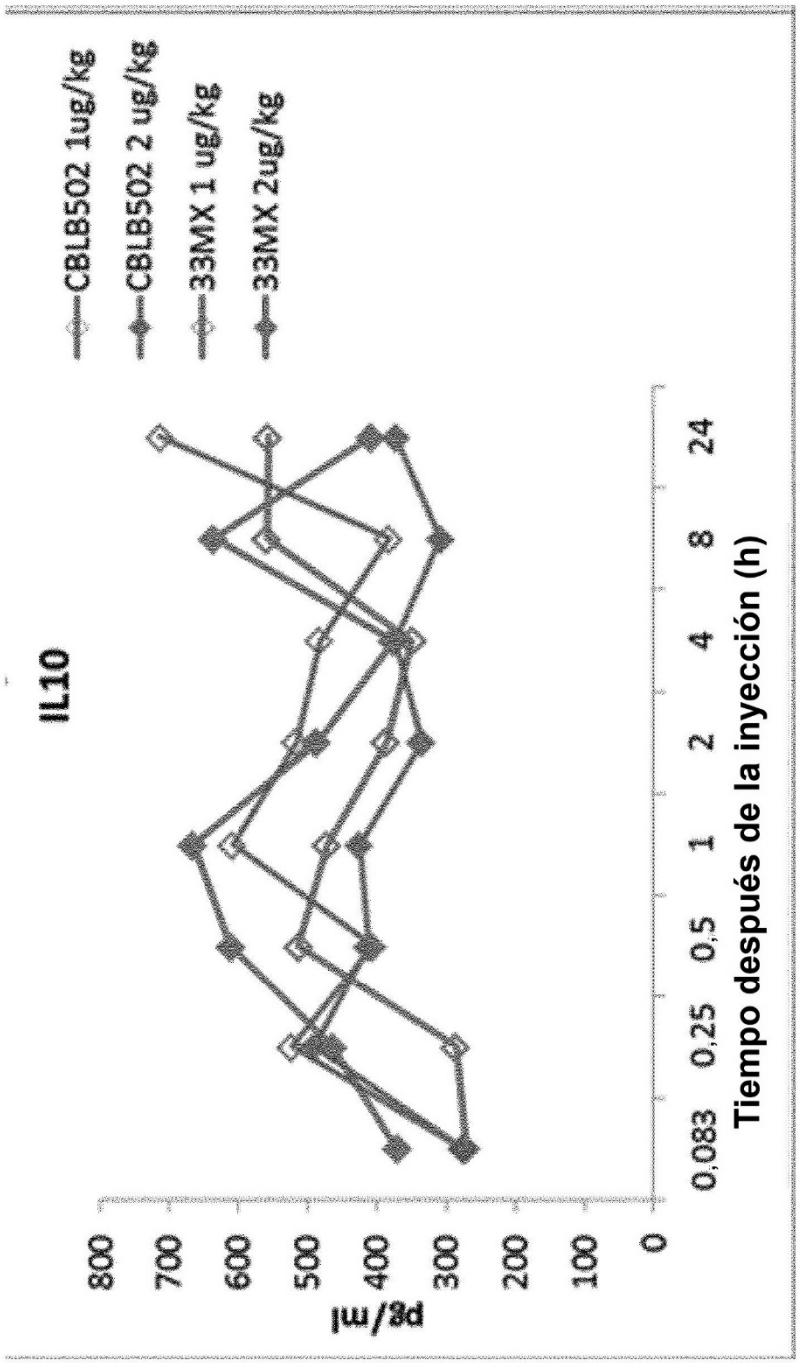

IL10
CBLB502 1ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
33MX 1 ug/kg
33MX 2ug/kg
pg/ml
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

FIG. 16C

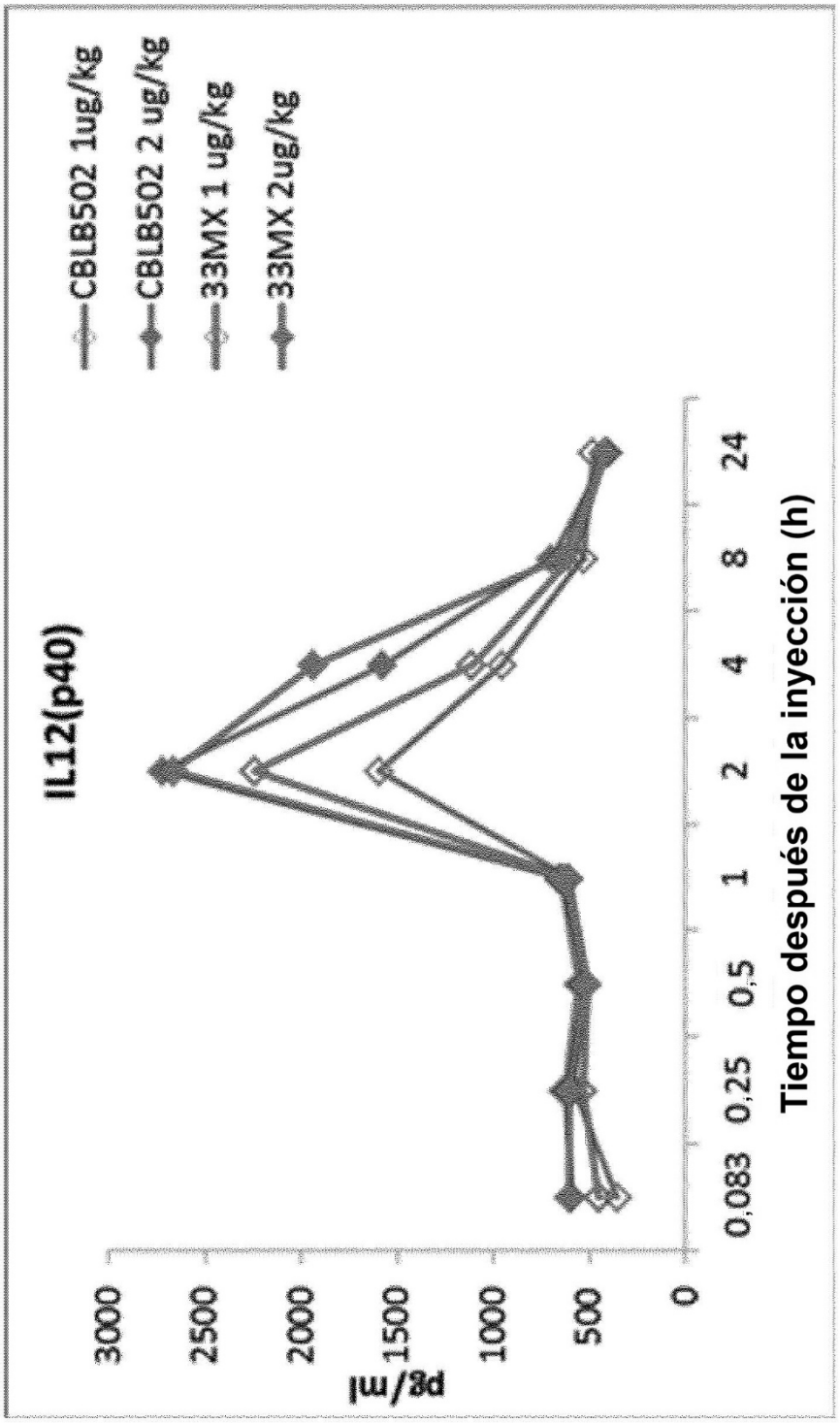

IL12(p40)
CBLB502 1ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
33MX 1 ug/kg
33MX 2ug/kg
pg/ml
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

FIG. 16D

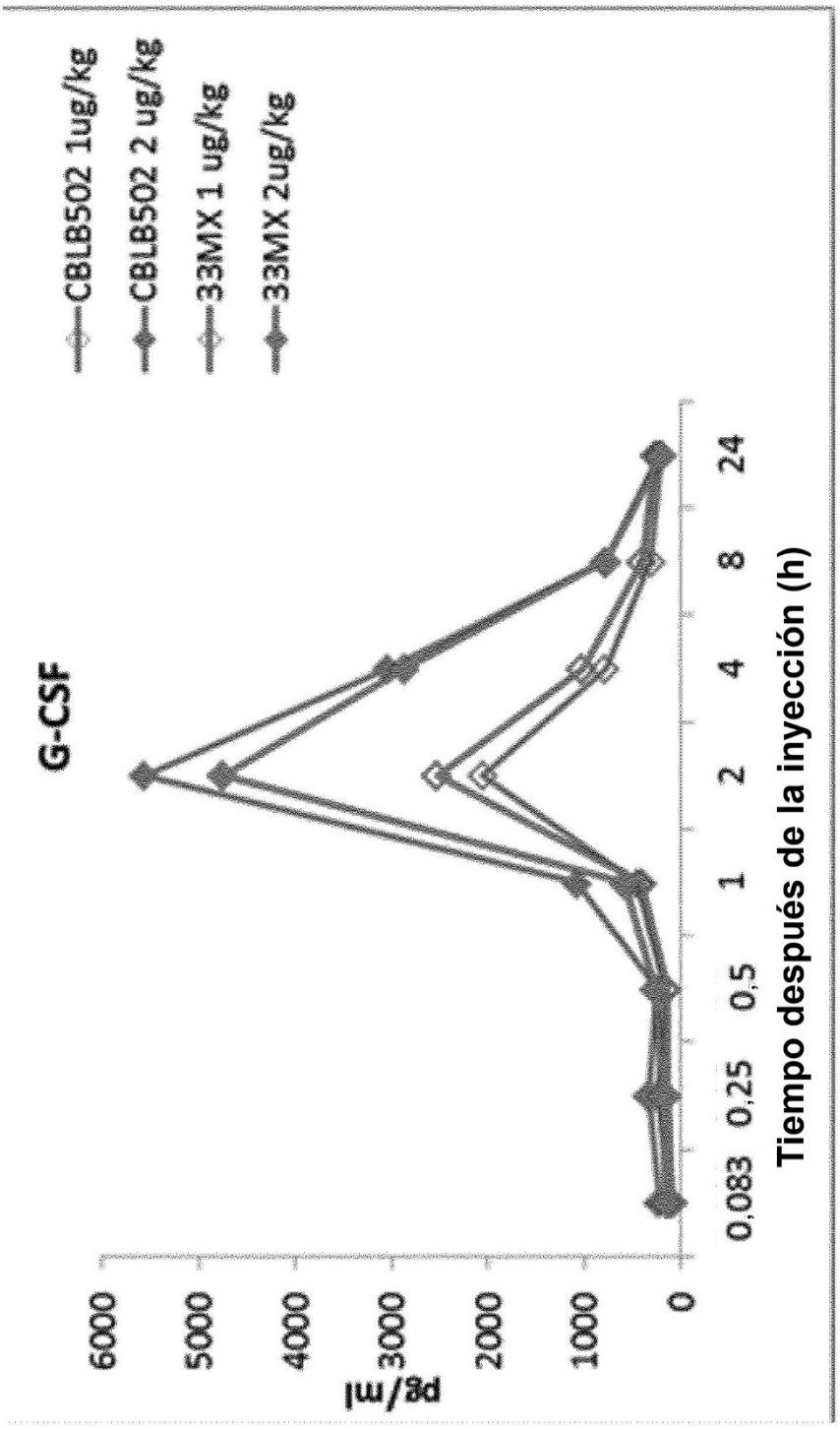

G-CSF
CBLB502 1ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
33MX 1 ug/kg
33MX 2ug/kg
pg/ml
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

FIG. 16E

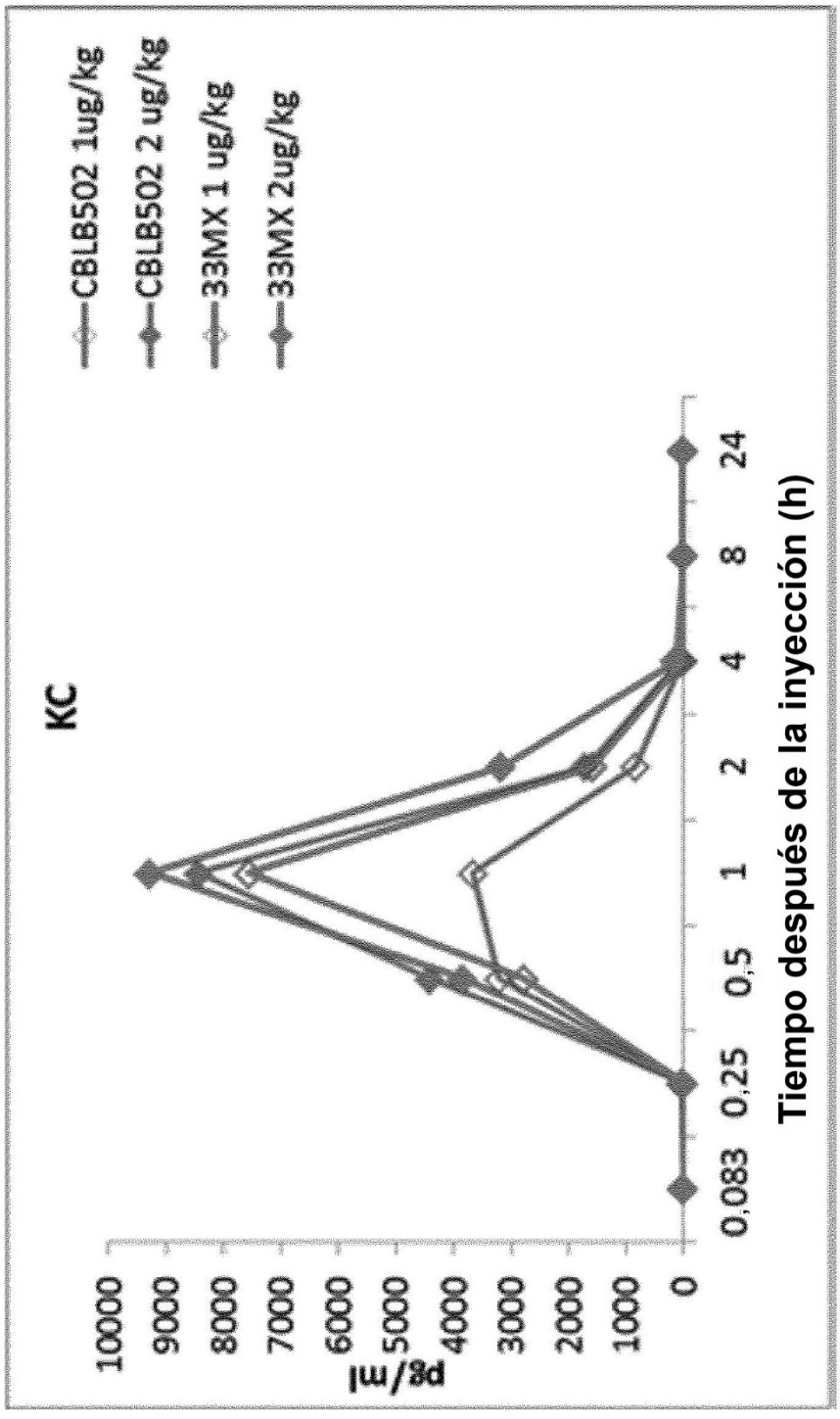

KC
CBLB502 1ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
33MX 1 ug/kg
33MX 2ug/kg
pg/ml
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

FIG. 16F

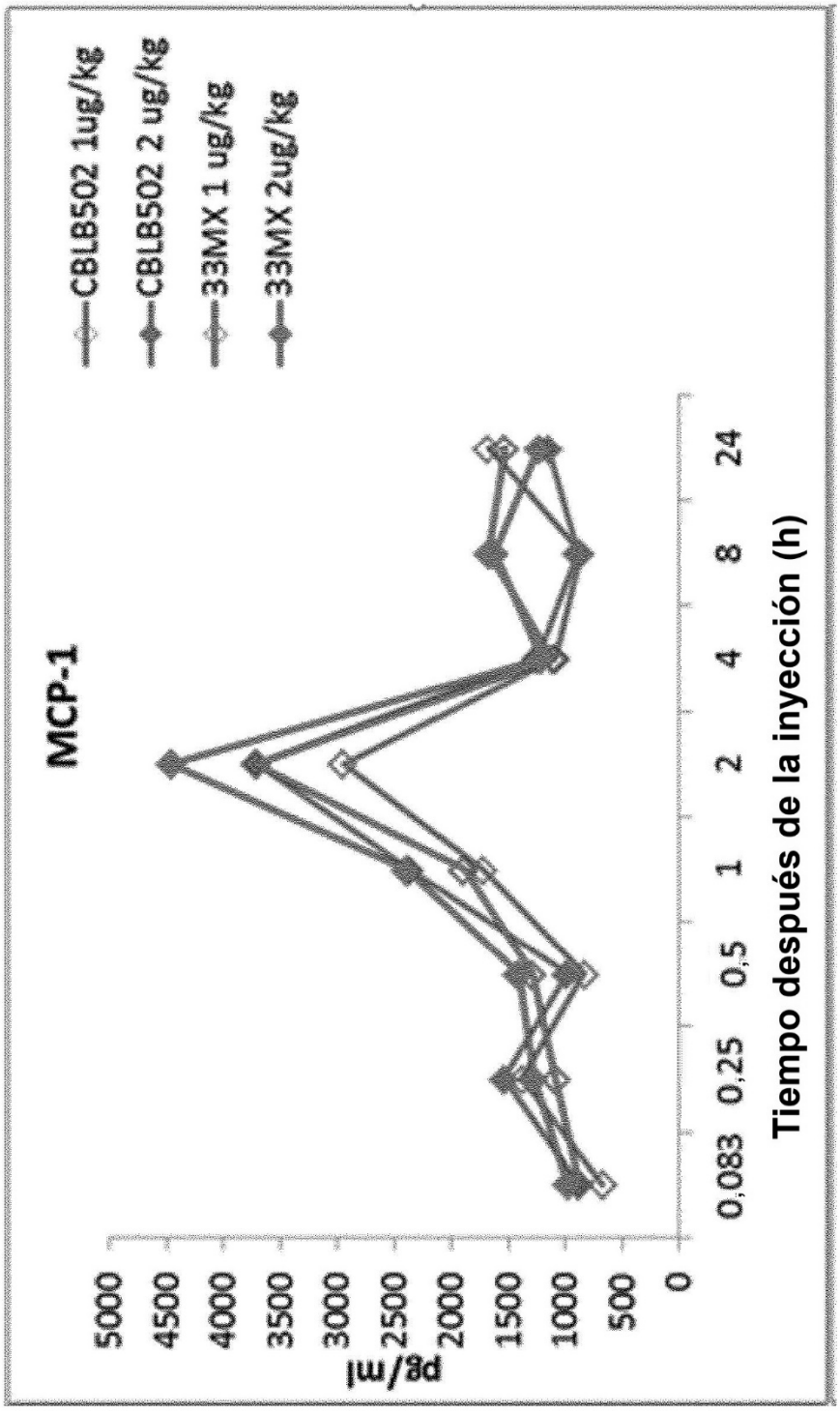
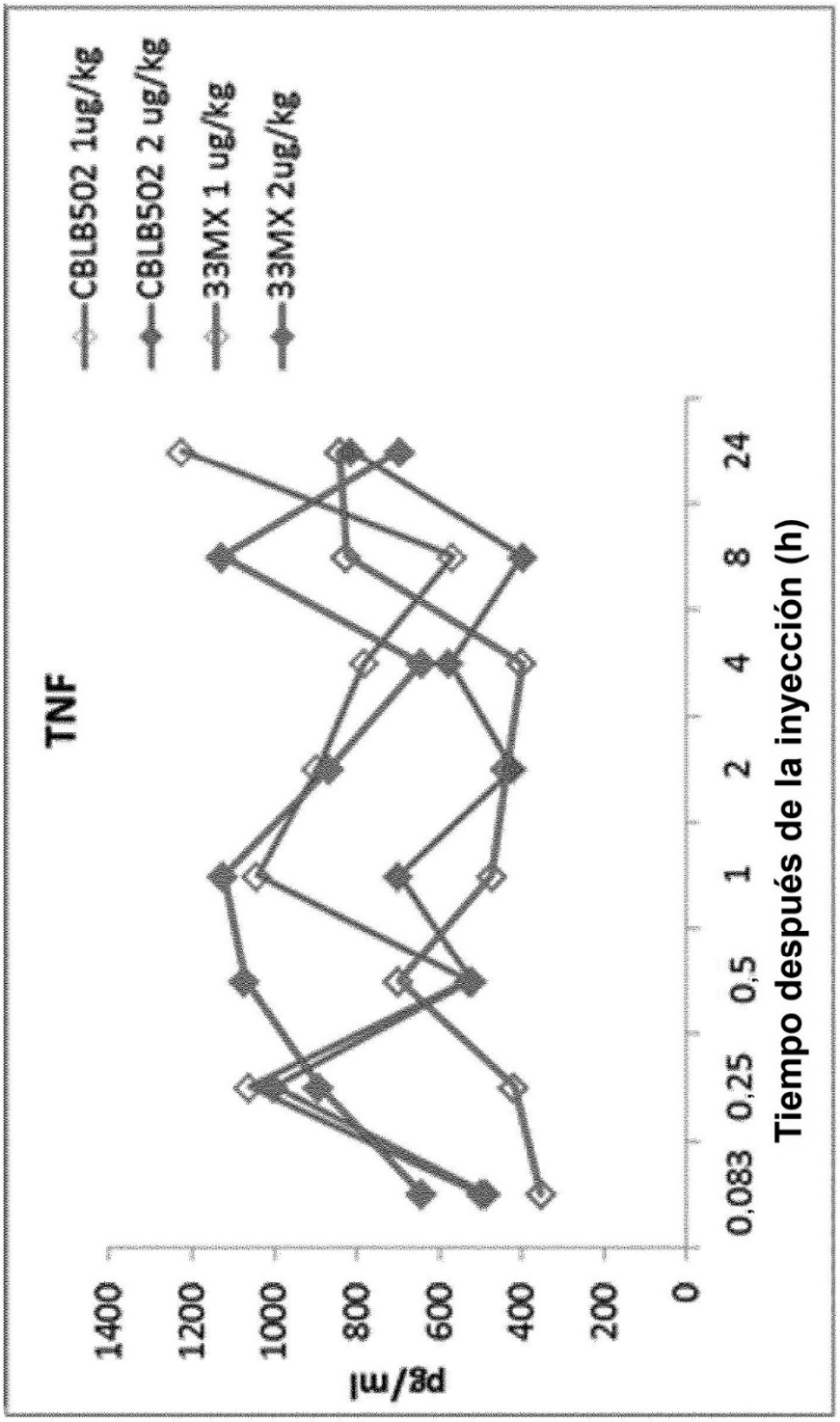

MCP-1
CBLB502 1ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
33MX 1 ug/kg
33MX 2ug/kg
pg/ml
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

FIG. 16G


TNF
CBLBSO2 1ug/kg
CBLBSO2 2 ug/kg
33MIX 1 ug/kg
33MIX 2ug/kg
pg/ml
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

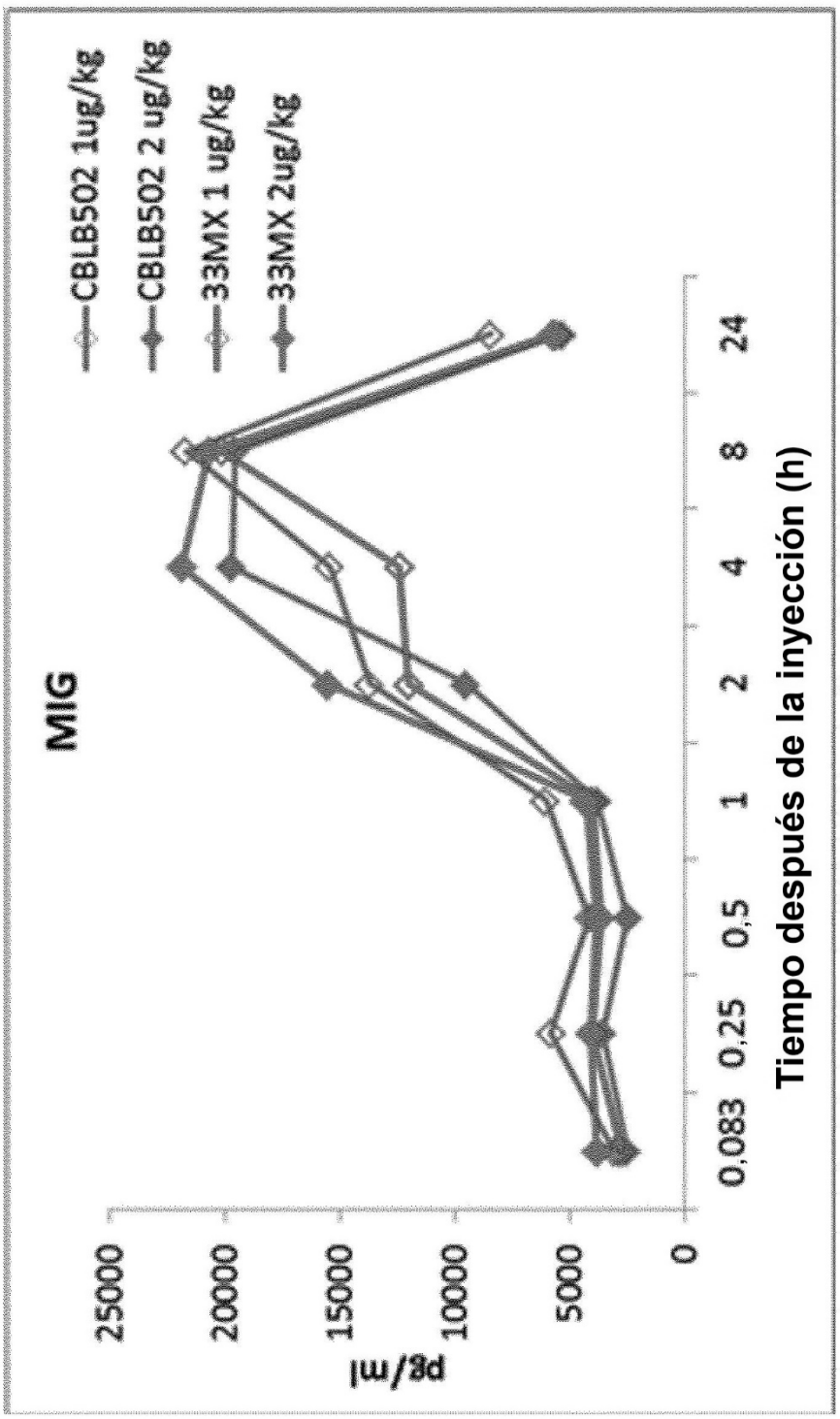

MIG
CBLB502 1ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
33MX 1 ug/kg
33MX 2ug/kg
pg/ml
25000
20000
15000
10000
5000
0
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

FIG. 16H

FIG. 16I

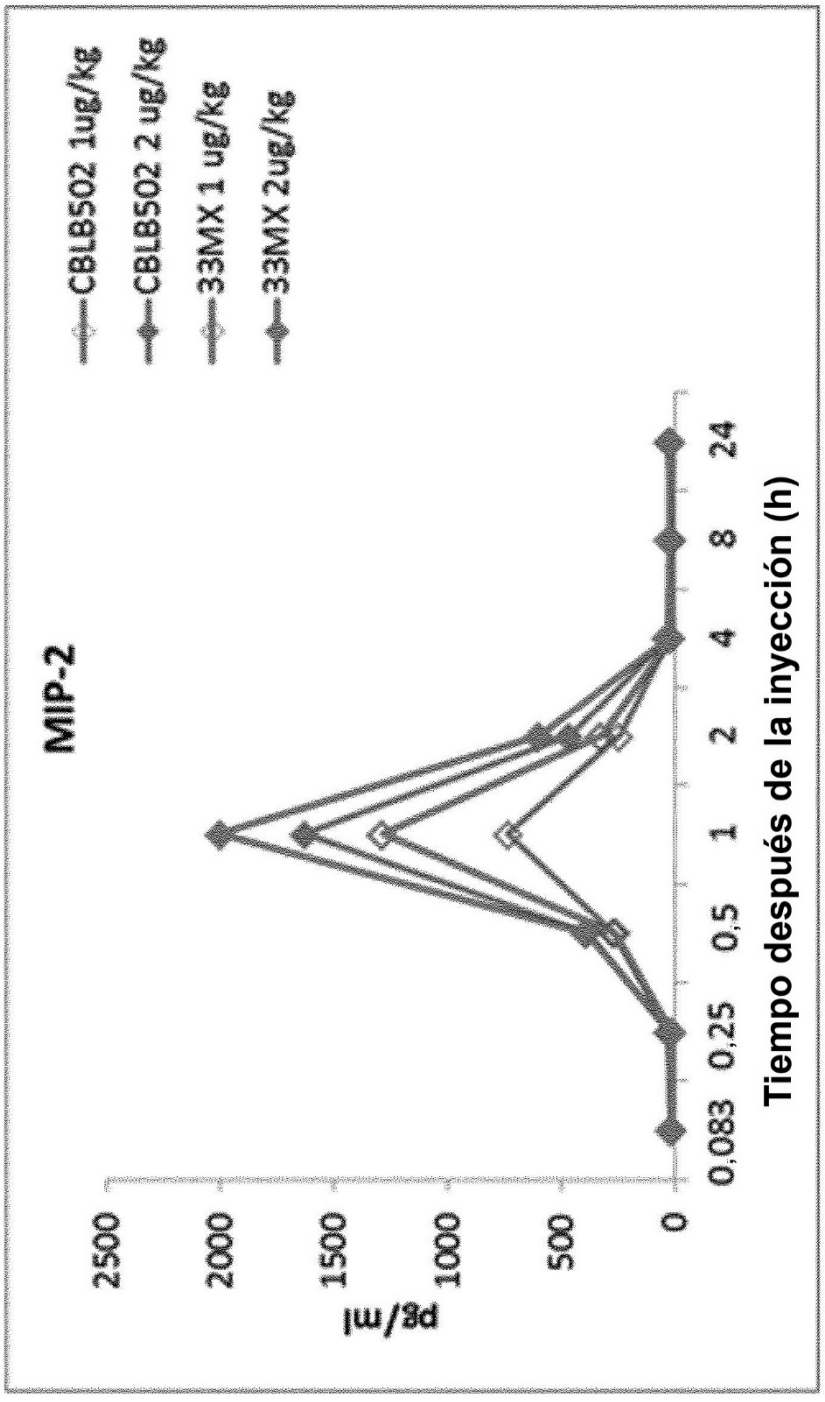

MIP-2
CBLB502 1ug/kg
CBLB502 2 ug/kg
33MX 1 ug/kg
33MX 2ug/kg
pg/ml
2500
2000
1500
1000
500
0
0,083
0,25
0,5
1
2
4
8
24
Tiempo después de la inyección (h)

FIG. 17

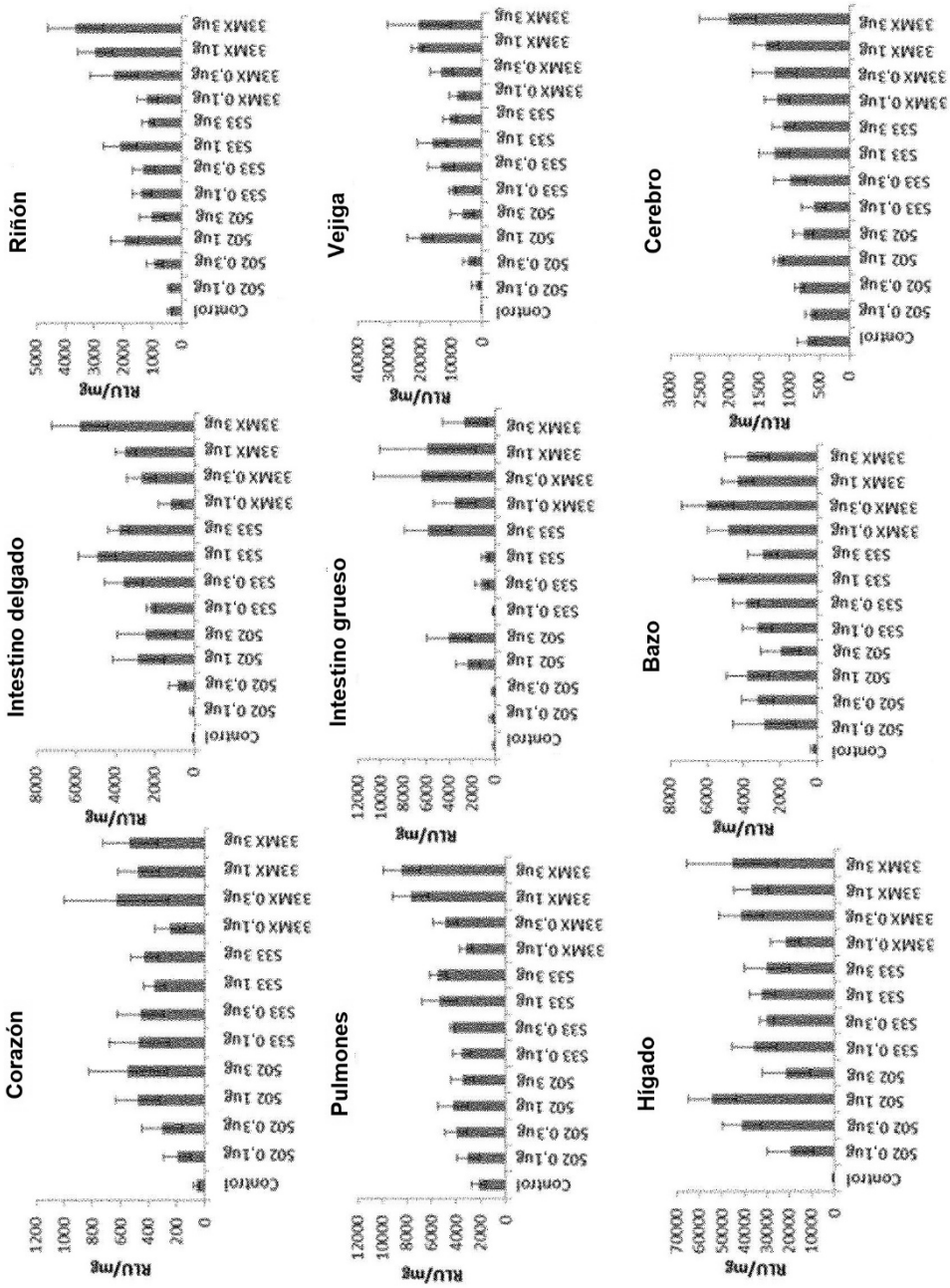
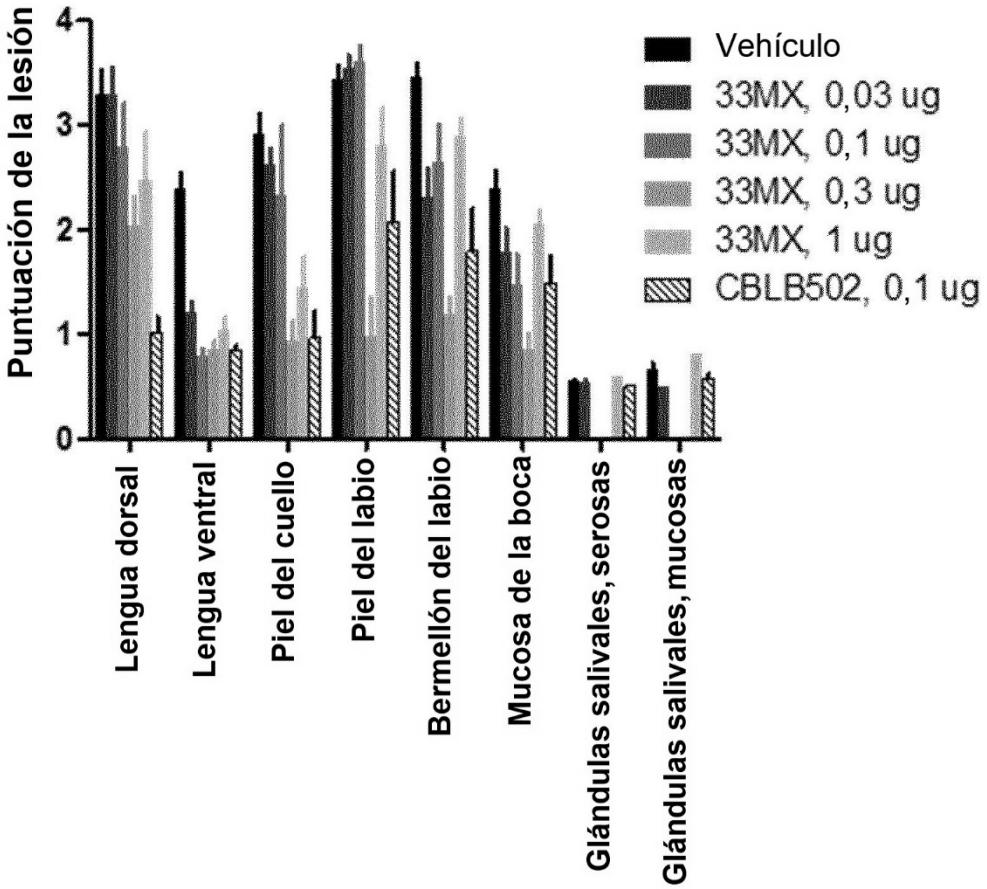

Riñón
Vejiga
Cerebro
Intestino delgado
Intestino grueso
Bazo
Corazón
Pulmones
Hígado
RLU/mg
Control
SO2 0,1ug
SO2 0,3ug
SO2 1ug
SO2 3ug
S33 0,1ug
S33 0,3ug
S33 1ug
S33 3ug
33MX 0,1ug
33MX 0,3ug
33MX 1ug
33MX 3ug

FIG. 18


Puntuación de la lesión
0
1
2
3
4
Lengua dorsal
Lengua ventral
Piel del cuello
Piel del labio
Bermellón del labio
Mucosa de la boca
Glándulas salivales, serosas
Glándulas salivales, mucosas
Vehículo
33MX, 0,03 ug
33MX, 0,1 ug
33MX, 0,3 ug
33MX, 1 ug
CBLB502, 0,1 ug