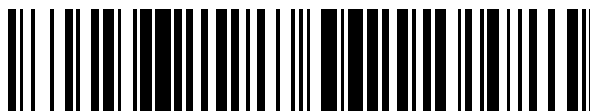


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 936**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)

**A61K 35/00** (2006.01)

**A61K 47/68** (2007.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013** **PCT/US2013/027476**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013** **WO13126810**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013** **E 13707529 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019** **EP 2817339**

54 Título: **Anticuerpos anti-SEZ6 y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

**24.02.2012 US 201261603203 P**

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

**12.02.2020**

73 Titular/es:

**ABBVIE STEMCENTRX LLC (100.0%)**  
**1 North Waukegan Road**  
**North Chicago, IL 60064-6400 , US**

72 Inventor/es:

**SAUNDERS, LAURA;**  
**DYLLA, SCOTT J.;**  
**FOORD, ORIT;**  
**STULL, ROBERT A.;**  
**TORGOV, MICHAEL;**  
**SHAO, HUI y**  
**LIU, DAVID**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 741 936 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti-SEZ6 y procedimientos de uso

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta solicitud se refiere en general a compuestos, composiciones y procedimientos novedosos para su uso en el diagnóstico, la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos proliferativos y cualquier expansión, recidiva, recaída o metástasis de los mismos. En un amplio aspecto, la presente descripción se refiere al uso de  
 10 moduladores del homólogo 6 relacionado con las convulsiones (SEZ6), incluidos los anticuerpos anti-SEZ6 y construcciones de fusión, para el tratamiento, diagnóstico o profilaxis de trastornos neoplásicos. Los casos seleccionados de la presente descripción proporcionan el uso de dichos moduladores de SEZ6, incluidos los conjugados anticuerpo-fármaco, para el tratamiento inmunoterapéutico de neoplasias que comprende preferentemente una reducción en la frecuencia de las células iniciadoras de tumores.

15

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La diferenciación de las células madre y progenitoras y la proliferación celular son procesos continuos normales que actúan de forma concertada para estimular el crecimiento tisular durante la organogénesis y el  
 20 reemplazo celular, y para reparar la mayoría de los tejidos durante la vida de todos los organismos vivos. En el transcurso normal de los acontecimientos, la diferenciación y la proliferación celular están controladas por numerosos factores y señales que generalmente se equilibran para mantener decisiones sobre el destino celular y la arquitectura tisular. Por lo tanto, en gran medida, este microentorno controlado es el que regula en gran medida la división celular y la maduración tisular donde se generan señales de forma adecuada en función de las necesidades del organismo.  
 25 A este respecto, la proliferación y la diferenciación celular normalmente se producen solamente según sea necesario para el reemplazo de células dañadas o moribundas, o para el crecimiento. Desafortunadamente, la alteración de la proliferación y/o la diferenciación celular puede ser consecuencia de multitud de factores que incluyen, por ejemplo, la carencia o abundancia excesiva de diversos compuestos químicos de señalización, la presencia de microentornos alterados, mutaciones genéticas o alguna combinación de los mismos. Cuando se interrumpe o altera de algún modo  
 30 la proliferación y/o la diferenciación celular normal, esto puede originar varias enfermedades o trastornos, incluidos trastornos proliferativos tales como el cáncer.

[0003] Gunnersen y col. (PLOS ONE, vol. 4, n.º 8, 2009, e6546) se refiere al gen 6 relacionado con las convulsiones (Sez-6) en las células amacrinas de la retina de roedores y la consecuencia de la eliminación del gen.  
 35 Osaki y col. (Brain Research, vol. 1386, 2011, páginas 58-69) se refiere a la distribución de la proteína del gen 6 (Sez-6) relacionado con las convulsiones durante el desarrollo posnatal del cerebro anterior de ratón. Shimizu-Nishikawa y col. (Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 216, n.º 1, 1995, páginas 382-389) se refiere a la clonación y caracterización del gen relacionado con las convulsiones, SEZ-6.

[0004] Los tratamientos convencionales para el cáncer incluyen quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia (por ejemplo, modificadores de la respuesta biológica, vacunas o agentes terapéuticos dirigidos) o combinaciones de los mismos. Desafortunadamente, ciertos tipos de cáncer presentan una respuesta mínima o nula a dichos tratamientos. Por ejemplo, en algunos pacientes los tumores exhiben mutaciones genéticas que hacen que presenten una respuesta nula a pesar de la eficacia general de las terapias seleccionadas. Además, dependiendo del  
 45 tipo de cáncer y de la forma que adquiera, puede suceder que algunos tratamientos disponibles, tal como la cirugía, no sean alternativas viables. Las limitaciones inherentes de los agentes terapéuticos actuales utilizados como estándar de atención médica se manifiestan particularmente cuando se intenta tratar a pacientes que han sido sometidos a tratamientos anteriores y que posteriormente han sufrido una recaída. En tales casos, los regímenes terapéuticos fallidos y el resultante deterioro de los pacientes pueden contribuir a la aparición de tumores refractarios que se  
 50 manifiestan a menudo como una enfermedad relativamente agresiva que, en última instancia, resulta ser incurable. Aunque se han producido grandes mejoras en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer a lo largo de los años, las tasas de supervivencia globales para muchos tumores sólidos han permanecido en gran parte invariables debido al fracaso de las terapias existentes para prevenir la recaída, la recidiva y las metástasis tumorales. Por lo tanto, el desarrollo de terapias más potentes y dirigidas sigue siendo un desafío para los trastornos proliferativos.

55

## RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] Estos y otros objetivos se proporcionan en la presente descripción, la cual, en un sentido amplio, se refiere a procedimientos, compuestos, composiciones y artículos de fabricación que se pueden utilizar en el tratamiento  
 60 de trastornos asociados con SEZ6 (por ejemplo, trastornos proliferativos o trastornos neoplásicos). Con base en la descripción en el presente documento, se proporciona la invención definida en las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, la presente invención proporciona moduladores del homólogo 6 relacionado con las convulsiones (o SEZ6) que se dirigen de forma eficaz a células tumorales y/o células madre cancerosas, y se pueden utilizar para tratar a pacientes que padecen una gran diversidad de neoplasias. Como se describirá más detalladamente en el presente  
 65 documento, existen al menos dos isoformas o variantes de SEZ6 de origen natural



y los moduladores descritos pueden comprender o asociarse selectivamente con una isoforma o la otra o con ambas. Además, en ciertos casos, los moduladores de SEZ6 descritos pueden reaccionar adicionalmente con uno o más miembros de la familia SEZ (por ejemplo, SEZ6L o SEZ6L2) o, en otros casos, se pueden generar y seleccionar de modo que se asocien o reaccionen exclusivamente con una o más isoformas de SEZ6. En cualquier caso, los moduladores pueden comprender cualquier compuesto que reconozca, compita, agonice, antagonice, interaccione, se una o se asocie con un gen o polipéptido SEZ6 (o uno de sus fragmentos) y module, ajuste, altere, cambie o modifique el impacto de la proteína SEZ6 sobre una o más vías fisiológicas. Por lo tanto, en un sentido amplio, la presente descripción se refiere en general a moduladores de SEZ6 aislados y usos de los mismo. En casos preferidos, la descripción se refiere más particularmente a moduladores de SEZ6 aislados que comprenden anticuerpos (es decir, anticuerpos que se unen, reaccionan o se asocian inmunopreferencialmente con al menos una isoforma de SEZ6) que, en casos particularmente preferidos, se asocian o conjugan con uno o más agentes citotóxicos. Además, como se analiza extensamente a continuación, dichos moduladores se pueden utilizar para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de trastornos proliferativos.

15 **[0006]** En casos seleccionados de la descripción, los moduladores de SEZ6 pueden comprender un polipéptido SEZ6 o fragmentos del mismo, ya sea en una forma aislada o fusionados o asociados con otros restos (por ejemplo, Fc-SEZ6, PEG-SEZ6 o SEZ6 asociado con un resto de direccionamiento). En otros casos seleccionados, los moduladores de SEZ6 pueden comprender antagonistas de SEZ6 que, a los efectos de la presente invención, se debe entender que se refieren a cualquier construcción o compuesto que reconozca, compita, interaccione, se una o se asocie con SEZ6 y neutralice, elimine, reduzca, sensibilice, re programe, inhiba o controle el crecimiento de células neoplásicas, incluidas las células iniciadoras de tumores. En casos preferidos, los moduladores de SEZ6 de la presente descripción comprenden anticuerpos anti-SEZ6, o fragmentos o derivados de los mismos, que se ha descubierto inesperadamente que silencian, neutralizan, reducen, disminuyen, agotan, moderan, merman, reprograman, eliminan o inhiben de otro modo la capacidad de las células iniciadoras de tumores para propagar, mantener, expandir, proliferar o facilitar de otro modo la supervivencia, recidiva, regeneración y/o metástasis de las células neoplásicas. En realizaciones particularmente preferidas, los anticuerpos o fragmentos inmunorreactivos se pueden asociar o conjugan con uno o más agentes anticancerosos (por ejemplo, un agente citotóxico).

30 **[0007]** En lo que respecta a dichos moduladores, se podrá apreciar que los anticuerpos compatibles pueden presentar una cualquiera de entre una serie de formas que incluyen, por ejemplo, anticuerpos policlonales y monoclonales, quiméricos, con injertos de CDR, humanizados y humanos, y variantes y/o fragmentos inmunorreactivos de cada uno de los anteriores. Las realizaciones preferidas comprenderán anticuerpos que sean relativamente no inmunogénicos tales como construcciones humanizadas o completamente humanas. Obviamente, teniendo en cuenta la presente descripción, los expertos en la técnica podrían identificar fácilmente una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) asociadas con regiones variables de las cadenas pesada y ligera de los moduladores de anticuerpo de SEZ6, y emplear estas CDR para modificar o fabricar anticuerpos quiméricos, humanizados o con injertos de CDR sin necesidad de realizar demasiados experimentos. Por consiguiente, en ciertos casos preferidos, el modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo que incorpora una o más CDR como las que se definen en las FIGS. 10A y 10B, y derivadas de las regiones variables murinas de las cadenas ligera (FIG. 10A) o pesada (FIG. 10B) contiguas (SEQ ID NO: 20-169) expuestas en las mismas. Dichas regiones variables con injertos de CDR que contienen un marco humano y variantes de las mismas también se muestran en la FIG. 10 que comprende las SEQ ID NO: 170-199. En casos preferidos, dichos anticuerpos comprenderán anticuerpos monoclonales y, en casos incluso más preferidos, comprenderán anticuerpos quiméricos, con injertos de CDR o humanizados.

45 **[0008]** Las secuencias de ácido nucleico ejemplares que codifican cada una las secuencias de aminoácidos expuestas en las FIGS. 10A y 10B se adjuntan a la presente en la lista de secuencias y comprenden las SEQ ID NO: 220 a 399. A este respecto, se apreciará que la descripción comprende además moléculas de ácido nucleico (y construcciones, vectores y células huésped asociados) que codifican las secuencias de aminoácidos de la región variable del anticuerpo descrito que incluyen las expuestas en la lista de secuencias que se adjunta.

50 **[0009]** Más particularmente, en casos seleccionados, los moduladores de SEZ6 compatibles pueden comprender un anticuerpo que tiene una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, donde dicha región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ

ID NO: 166 y SEQ ID NO: 168, y donde dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167 y SEQ ID NO: 169. En otros casos preferidos, los moduladores seleccionados comprenderán regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden un 65, 70, 75 o un 80 % de identidad con las secuencias murinas mencionadas anteriormente. En aún otros casos, los moduladores comprenderán regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden un 85, 90 o incluso un 95 % de identidad con las secuencias murinas descritas.

**[0010]** Obviamente, teniendo en cuenta la presente descripción, los expertos en la técnica podrían identificar fácilmente CDR asociadas con cada una de las regiones variables de cadena pesada y ligera, y emplear estas CDR para modificar o fabricar anticuerpos quiméricos, humanizados o con injertos de CDR sin necesidad de realizar demasiados experimentos. En este sentido, en casos seleccionados, la presente descripción se refiere a anticuerpos anti-SEZ6 que comprenden una o más CDR de una secuencia de región variable que se expone en la FIG. 10A o la FIG. 10B. En casos preferidos, dichos anticuerpos comprenderán anticuerpos monoclonales y, en casos incluso más preferidos, comprenderán anticuerpos quiméricos, con injertos de CDR o humanizados. Como se analiza más detalladamente a continuación, otros casos adicionales comprenderán dichos anticuerpos conjugados o asociados con uno o más agentes citotóxicos.

**[0011]** Otro aspecto de la descripción comprende moduladores obtenidos o derivados de SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.

**[0012]** En aún otros casos compatibles, la presente descripción comprenderá los moduladores de SEZ6 con injerto de CDR o humanizados hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, SC17.34, hSC17.46, SC17.151, SC17.155, SC17.156, SC17.161 y SC17.200. Aún otros casos se refieren a un modulador de SEZ6 que comprende un anticuerpo humanizado donde dicho anticuerpo humanizado comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, donde dicha región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188 y SEQ ID NO: 190, y donde dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179 y SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189 y SEQ ID NO: 191. Adicionalmente, se proporcionan ciertas variantes humanizadas de regiones variables de cadena ligera (SEQ ID NO: 192) y pesada (SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 198 y SEQ ID NO: 199) según las enseñanzas del presente documento. Además, como se ha descrito justo antes, las secuencias de ácidos nucleicos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera humanizadas ejemplares se exponen en la lista de secuencias adjunta a la misma como SEQ ID NO: 370 - 399.

**[0013]** Aparte de los aspectos mencionados anteriormente, otras realizaciones preferidas de la presente invención comprenderán moduladores de SEZ6 asociados o conjugados con uno o más fármacos para proporcionar conjugados moduladores que puede que sean particularmente eficaces en el tratamiento de trastornos proliferativos (solos o combinados con otros agentes farmacéuticamente activos). Más generalmente, una vez que se hayan fabricado y seleccionado los moduladores de la invención, se pueden unir, fusionar, conjugar (por ejemplo, de forma covalente o no covalente) o asociar de otro modo con restos para el diagnóstico o farmacéuticamente activos, o modificadores biocompatibles. Como se usan en el presente documento, los términos «conjugado», «conjugado modulador» o «conjugado de anticuerpo», se utilizarán en un sentido amplio y se establecerá que se refieren a

cualquier molécula biológicamente activa o detectable, o fármaco asociado con los moduladores descritos independientemente del procedimiento de asociación. A este respecto, se entenderá que tales conjugados pueden comprender, además de los moduladores descritos, péptidos, polipéptidos, proteínas, profármacos que son metabolizados para obtener un agente activo *in vivo*, polímeros, moléculas de ácido nucleico, moléculas de bajo peso molecular, agentes de unión, agentes miméticos, fármacos sintéticos, moléculas inorgánicas, moléculas orgánicas y radioisótopos. Además, como se ha indicado anteriormente, el conjugado seleccionado puede estar asociado de forma covalente o no covalente con el modulador o ligado a este y presentar diversas proporciones molares estequiométricas dependiendo, al menos en parte, del procedimiento empleado para conseguir la conjugación.

- 10 **[0014]** Los aspectos particularmente preferidos de la presente descripción comprenderán conjugados anticuerpo-modulador o conjugados anticuerpo-fármaco que se pueden utilizar para el diagnóstico y/o el tratamiento de trastornos proliferativos. Dichos conjugados se pueden representar con la fórmula  $M-[L-D]_n$ , donde M representa un modulador descrito o un resto de unión a la diana, L es un conector opcional o unidad conectora, D es un fármaco o profármaco compatible, y n es un número entero de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. Se apreciará que, a menos que el contexto dicte lo contrario, se entenderá que las expresiones «conjugado anticuerpo-fármaco» o «ADC» o la fórmula  $M-[L-D]_n$  abarcan los conjugados que comprenden restos tanto restos terapéuticos como de diagnóstico. En tales casos, los compuestos conjugados anticuerpo-fármaco comprenderán normalmente anti-SEZ6 como la unidad moduladora (M), un resto terapéutico o de diagnóstico (D), y opcionalmente un conector (L) que une el fármaco al agente de unión al antígeno. En un caso preferido, el anticuerpo es un mAb de SEZ6 que comprende al menos una CDR de las regiones variables de cadena pesada y ligera como se describe anteriormente.

- 25 **[0015]** Como se ha indicado previamente, un aspecto de la invención puede comprender la asociación inesperada de los polipéptidos SEZ6 con células madre cancerosas. Por lo tanto, en ciertas realizaciones diferentes, la invención comprenderá un modulador de SEZ6 que reduce la frecuencia de las células iniciadoras de tumores al administrarlo a un sujeto. Preferentemente, la reducción de la frecuencia se determinará utilizando un análisis de dilución limitante *in vitro* o *in vivo*. En casos particularmente preferidos, dicho análisis se puede realizar utilizando un análisis de dilución limitante *in vivo* que comprenda el trasplante de células tumorales humanas vivas en ratones inmunodeprimidos. Como alternativa, el análisis de dilución limitante se puede realizar utilizando un análisis de dilución limitante *in vitro* que comprenda la deposición por dilución limitante de células tumorales humanas vivas en condiciones que estimulen las colonias *in vitro*. En cualquier caso, el análisis, el cálculo o la cuantificación de la reducción de la frecuencia comprenderá preferentemente el uso del modelo estadístico de la distribución de Poisson para proporcionar un recuento preciso. Se apreciará que, a pesar de que se prefieran estos procedimientos de cuantificación, también se puede utilizar otra metodología menos laboriosa, tal como citometría de flujo o la inmunohistoquímica, para proporcionar los valores deseados y, por consiguiente, se contempla expresamente como incluida dentro del alcance de la presente descripción. En estos casos, la reducción de la frecuencia se puede determinar utilizando un análisis por citometría de flujo o una detección inmunohistoquímica de los marcadores superficiales de células tumorales que se sabe que se encuentran enriquecidos en las células iniciadoras de tumores.

- 40 **[0016]** En este sentido, en otro caso preferido de la presente descripción comprende un procedimiento para tratar un trastorno asociado con SEZ6 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de SEZ6 a un sujeto que lo necesita, mediante el cual se reduce la frecuencia de las células iniciadoras de tumores. Preferentemente, el trastorno asociado con SEZ6 comprende un trastorno neoplásico. De nuevo, la reducción de la frecuencia de las células iniciadoras de tumores se determinará preferentemente utilizando un análisis de dilución limitante *in vitro* o *in vivo*.

- 45 **[0017]** A este respecto, se apreciará que la presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los inmunógenos de SEZ6 se asocian con las células perpetuantes de tumores (es decir, células madre cancerosas) que intervienen en la etiología de diversas neoplasias. Más específicamente, la presente solicitud demuestra inesperadamente que la administración de diversos moduladores de SEZ6 ilustrativos puede mediar, reducir, agotar, inhibir o eliminar la señalización tumorigénica por parte de células iniciadoras de tumores (es decir, reducir la frecuencia de las células iniciadoras de tumores). Esta señalización reducida, ya sea por agotamiento, neutralización, reducción, eliminación, reprogramación o silenciamiento de las células iniciadoras de tumores o por modificación de la morfología de las células tumorales (por ejemplo, diferenciación inducida, alteración del nicho), a su vez permite el tratamiento más efectivo de trastornos asociados con SEZ6 mediante la inhibición de la tumorigénesis, el mantenimiento, la expansión y/o la metástasis y la recidiva tumoral.

- 60 **[0018]** Además de la asociación mencionada anteriormente con células madre cancerosas, existen pruebas de que las isoformas de SEZ6 pueden intervenir en el crecimiento, la recidiva o el potencial metastásico de tumores que comprenden características neuroendocrinas. A los efectos de la presente invención, este tipo de tumores comprenderán tumores neuroendocrinos y tumores pseudoendocrinos. La intervención en la proliferación de tales células tumorigénicas utilizando los moduladores de SEZ6 novedosos descritos en el presente documento puede mejorar o tratar de este modo un trastorno mediante más de un mecanismo (es decir, la reducción de las células iniciadoras de tumores y la alteración de la señalización de la vía oncogénica) para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos. Otras realizaciones preferidas adicionales pueden aprovechar la internalización celular de SEZ6 de la superficie celular para proporcionar un agente anticanceroso mediado por un modulador. A este respecto, se apreciará

que la presente descripción no se limita a ningún mecanismo de acción particular sino que abarca el uso general de los moduladores descritos para tratar trastornos asociados con SEZ6 (incluidas diversas neoplasias).

**[0019]** Por lo tanto, en otros casos, la presente descripción comprenderá el uso de los moduladores descritos para tratar tumores que comprenden características neuroendocrinas en un sujeto que lo necesite. Por supuesto, se pueden utilizar los mismos moduladores para la profilaxis, el pronóstico, el diagnóstico, el teragnóstico, la inhibición o la terapia de mantenimiento de estos mismos tumores.

**[0020]** Otras facetas de la presente descripción aprovechan la capacidad de los moduladores descritos para alterar potencialmente las vías oncogénicas a la vez que silencian simultáneamente las células iniciadoras de tumores. Tales moduladores de SEZ6 multiactivos (por ejemplo, antagonistas de SEZ6) pueden resultar particularmente eficaces cuando se usan en combinación con agentes anticancerosos o agentes citorreductores que se emplean como estándar de atención médica. Por consiguiente, los casos preferidos de la presente descripción comprenden el uso de los moduladores descritos como agentes antimetastásicos para la terapia de mantenimiento después de tratamientos iniciales. Además, se pueden utilizar dos o más antagonistas de SEZ6 (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente a dos epítomos discretos en SEZ6) combinados según las presentes enseñanzas. Además, como se analiza en cierto detalle más adelante, los moduladores de SEZ6 de la presente invención se pueden utilizar en un estado conjugado o no conjugado y, opcionalmente, como un agente sensibilizante, en combinación con una diversidad de agentes anticancerosos químicos o biológicos.

**[0021]** Por consiguiente, otro caso preferido de la presente descripción comprende un procedimiento de sensibilización de un tumor en un sujeto para su tratamiento con un agente anticanceroso que comprende la etapa de administrar un modulador de SEZ6 a dicho sujeto. Otros casos comprenden un procedimiento para reducir la metástasis o recidiva tumoral después de un tratamiento que comprende administrar un modulador de SEZ6 a un sujeto que lo necesite. En un aspecto particularmente preferido de la descripción, el modulador de SEZ6 dará como resultado específicamente una reducción de la frecuencia de las células iniciadoras de tumores como se determina utilizando un análisis de dilución limitante *in vitro* o *in vivo*.

**[0022]** Los casos más generalmente preferidos de la descripción comprenden un procedimiento para tratar un trastorno asociado con SEZ6 en un sujeto que lo necesite que comprende la etapa de administrar un modulador de SEZ6 al sujeto. En casos particularmente preferidos, el modulador de SEZ6 se asociará (por ejemplo, conjugará) con un agente anticanceroso. En otros casos adicionales, el modulador de SEZ6 se internalizará después de asociarse o unirse a SEZ6 en o cerca de la superficie de la célula. Además, los aspectos beneficiosos de la presente descripción, que incluyen cualquier alteración de las vías de señalización y beneficios colaterales, se pueden conseguir tanto si el tejido tumoral del sujeto presenta niveles elevados de SEZ6, como unos niveles reducidos o bajos de SEZ6 en comparación con el tejido adyacente normal. Los casos particularmente preferidos comprenderán el tratamiento de trastornos que presentan niveles elevados de SEZ6 en células tumorigénicas en comparación con el tejido normal o células no tumorigénicas.

**[0023]** En otro aspecto más, la presente descripción comprenderá un procedimiento para tratar a un sujeto que padece un trastorno neoplásico que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de SEZ6 internalizante. Los casos preferidos comprenderán la administración de moduladores de tipo anticuerpo internalizantes donde, en otros casos seleccionados, los moduladores de tipo anticuerpo internalizantes se conjugan o asocian con un agente citotóxico.

**[0024]** Otros casos se refieren a un procedimiento para tratar a un sujeto que padece un trastorno asociado con SEZ6 que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de SEZ6 supresor.

**[0025]** En otro caso adicional, la presente descripción proporciona procedimientos de terapia de mantenimiento, donde los efectores o moduladores descritos se administran durante un periodo después de un procedimiento inicial (por ejemplo, quimioterapia, radiación o cirugía) diseñado para eliminar al menos una porción de la masa tumoral. Dichos regímenes terapéuticos se pueden administrar durante un periodo de semanas, un periodo de meses o incluso un periodo de años, durante el cual los moduladores de SEZ6 pueden actuar profilácticamente para inhibir la metástasis y/o recidiva tumoral. En otros casos adicionales, los moduladores descritos se pueden administrar de forma concertada con regímenes citorreductores conocidos para prevenir o retardar la metástasis, el mantenimiento o la recidiva tumoral.

**[0026]** Además, se apreciará que los moduladores de SEZ6 de la presente descripción se pueden generar y/o seleccionar para que reaccionen con una o más isoformas de SEZ6 o con una única isoforma de la proteína o, por el contrario, pueden comprender un modulador de pan-SEZ6 que reaccione o se asocie con al menos un miembro de la familia SEZ6 adicional (por ejemplo, SEZ6L o SEZ6L2 e isoformas de los mismos) además de SEZ6. Más específicamente, como se describe en el presente documento, los moduladores preferidos, tales como anticuerpos, se pueden generar y seleccionar de modo que reaccionen con dominios (o epítomos en los mismos) que se presentan por SEZ6 únicamente o con dominios que están conservados al menos en cierto modo entre dos o más de los

miembros de la familia SEZ6.

**[0027]** En otros casos preferidos adicionales, los moduladores se asociarán o unirán a un epítipo, una porción, un motivo o un dominio específico de SEZ6. Como se analizará en cierto detalle a continuación, ambas isoformas de SEZ6 incorporan una región extracelular idéntica (véase la FIG. 1E) que comprende al menos un dominio N-terminal, dos dominios Sushi y CUB alternos, y tres repeticiones de dominio Sushi en tándem adicionales. Además, la proteína SEZ6 comprende un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático. Por consiguiente, en ciertos casos, los moduladores se unirán o asociarán con el dominio N-terminal de SEZ6 (es decir, los aminoácidos 1-335 de la proteína madura) o con un epítipo en el mismo. Otros aspectos de la presente descripción comprenden moduladores que se asocian o se unen a un epítipo específico situado en un dominio Sushi particular de SEZ6. A este respecto, el modulador particular se puede asociar o unir a un epítipo situado en el Dominio Sushi 1 (aminoácidos 336-395), Dominio Sushi 2 (aminoácidos 511-572), Dominio Sushi 3 (aminoácidos 690-748), Dominio Sushi 4 (aminoácidos 750-813) o Dominio Sushi 5 (aminoácidos 817-878). Otros aspectos de la presente descripción comprenden moduladores que se asocian o se unen a un epítipo específico situado en un dominio de tipo CUB particular de SEZ6. A este respecto, el modulador particular se puede asociar o unir a un epítipo situado en el Dominio CUB 1 (aminoácidos 397-508) o el Dominio CUB 2 (aminoácidos 574-685). Por supuesto, se apreciará que cada uno de los dominios mencionados anteriormente puede comprender más de un epítipo y se puede asociar con más de una sección.

**[0028]** En lo que respecta a las «secciones» de modulador o anticuerpo, se apreciará que el antígeno SEZ6 se puede analizar o mapear mediante la unión competitiva al anticuerpo utilizando técnicas reconocidas en la técnica para definir secciones específicas situadas a lo largo de la proteína. Como se analiza más detalladamente en el presente documento y se muestra en los Ejemplos 9 y 10 a continuación, se puede considerar que dos anticuerpos (uno de los cuales se puede denominar «anticuerpo de referencia», «anticuerpo delineante de secciones» o «anticuerpo delineante») están en la misma sección si compiten sustancialmente entre sí por la unión al antígeno diana. En dichos casos, los epítopos del anticuerpo en cuestión pueden ser idénticos, sustancialmente idénticos o lo suficientemente cercanos (ya sea en un sentido lineal donde están separados por unos pocos aminoácidos o conformacionalmente) de manera que la unión de ambos anticuerpos al antígeno esté inhibida o impedida estérica o electrostáticamente. Dichas secciones definidas se pueden asociar generalmente con ciertos dominios de SEZ6 (por ejemplo, el anticuerpo de referencia se unirá a un epítipo contenido en un dominio específico) aunque la correlación no es siempre precisa (por ejemplo, puede haber más de una sección en un dominio o la sección puede estar definida conformacionalmente y comprender más de un dominio). Se apreciará que los expertos en la técnica podrán determinar fácilmente la relación entre los dominios de SEZ6 y las secciones determinadas empíricamente.

**[0029]** En lo que respecta a la presente descripción, el análisis de la unión competitiva utilizando técnicas conocidas en la técnica (por ejemplo, ELISA, resonancia de plasmón superficial o interferometría de biocapa) definió al menos siete secciones diferentes, cada una de las cuales se comprobó que contenía múltiples moduladores de tipo anticuerpo. A los efectos de la presente descripción, las siete secciones se denominaron secciones A-F y sección U. Las secciones A-F son secciones únicas y los anticuerpos contenidos en cada una de estas secciones compiten entre sí por la unión a la proteína SEZ6. La sección U contiene anticuerpos que no compiten con los anticuerpos de las secciones A-F, pero que pueden competir entre sí por la unión. Por lo tanto, en casos seleccionados, la presente descripción comprenderá un modulador que reside en una sección seleccionada del grupo que consiste en la sección A, la sección B, la sección C, la sección D, la sección E, la sección F y la sección U. En otros casos, la presente descripción comprende un modulador que reside en una sección definida por un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200. En otros casos adicionales, la descripción comprenderá moduladores de la sección A, moduladores de la sección B, moduladores de la sección C, moduladores de la sección D, moduladores de la sección E, moduladores de la sección F o moduladores de la sección U. Aún otros casos preferidos comprenderán un modulador de anticuerpo de referencia y cualquier anticuerpo que compita con el anticuerpo de referencia.

**[0030]** La expresión «competir» o «anticuerpo de competencia», cuando se utiliza en el contexto de los moduladores descritos, se refiere a la competición de unión entre anticuerpos según se determina con un ensayo donde un anticuerpo de referencia o un fragmento inmunológicamente funcional impide o inhibe sustancialmente (por ejemplo, más de un 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 % o un 90 %) la unión específica de un anticuerpo de ensayo a un antígeno común. Los procedimientos compatibles para determinar dicha competición comprenden técnicas conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, interferometría de biocapa, resonancia de plasmón superficial, citometría de flujo, ELISA competitivo, etc.

**[0031]** En un caso seleccionado, la descripción comprende un modulador de pan-SEZ6 que se asocia con SEZ6 y al menos un miembro de la familia SEZ6 diferente (por ejemplo, SEZ6L o SEZ6L2). En otros casos

seleccionados, la descripción comprende un modulador de SEZ6 que se asocia inmuno-específicamente con una o más isoformas de SEZ6 pero no se asocia inmuno-específicamente con ningún otro miembro de la familia SEZ6. En otros casos adicionales, la presente descripción comprende un procedimiento para tratar a un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de pan-SEZ6. Otros casos adicionales comprenden un procedimiento para tratar a un sujeto que lo necesite que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de SEZ6 que se asocia inmuno-específicamente con una o más isoformas de SEZ6 pero que no se asocia inmuno-específicamente con ningún otro miembro de la familia SEZ6.

**[0032]** Además de los usos terapéuticos analizados anteriormente, también se apreciará que los moduladores de la presente invención se pueden utilizar para detectar, diagnosticar o clasificar los trastornos relacionados con SEZ6 y, en particular, trastornos proliferativos. En algunos casos, el modulador se puede administrar al sujeto y detectar o monitorizar *in vivo*. Los expertos en la técnica apreciarán que dichos moduladores se pueden marcar o asociar con marcadores o indicadores como los que se describen más adelante, y se pueden detectar utilizando cualquiera de numerosas técnicas estándar (por ejemplo, MRI, escaneo CAT, escaneo PET, etc.).

**[0033]** Por lo tanto, en algunos casos, la descripción comprenderá un procedimiento para diagnosticar, detectar o monitorizar un trastorno asociado con SEZ6 *in vivo* en un sujeto que lo necesite que comprende la etapa de administrar un modulador de SEZ6.

**[0034]** En otros casos, los moduladores se pueden utilizar en un contexto de diagnóstico *in vitro* utilizando procedimientos reconocidos en la técnica. En este sentido, un caso preferido comprende un procedimiento para diagnosticar un trastorno proliferativo en un sujeto que lo necesite que comprende las etapas de:

- a. obtener una muestra de tejido de dicho sujeto;
- b. poner en contacto la muestra de tejido con al menos un modulador de SEZ6; y
- c. detectar o cuantificar el modulador de SEZ6 asociado con la muestra.

**[0035]** Dichos procedimientos se pueden apreciar fácilmente junto con la presente solicitud y se pueden realizar fácilmente utilizando la tecnología comercial generalmente disponible tal como lectores de placas automáticos, sistemas indicadores específicos, etc. En casos seleccionados, el modulador de SEZ6 se asociará con las células peritumorales de tumores presentes en la muestra. En otros casos preferidos, la etapa de detección o cuantificación comprenderá una reducción de la frecuencia de las células iniciadoras de tumores y la detección de la misma. Además, se puede realizar un análisis de dilución limitante según se ha mencionado previamente, el cual empleará preferentemente el uso del modelo estadístico de la distribución de Poisson con el fin de proporcionar un recuento preciso para la reducción de la frecuencia.

**[0036]** Del mismo modo, la presente descripción también proporciona kits o dispositivos y procedimientos asociados que son útiles en el diagnóstico y la monitorización de trastornos asociados con SEZ6 tales como el cáncer. Con este fin, la presente descripción proporciona preferentemente un artículo de fabricación útil para diagnosticar o tratar trastornos asociados con SEZ6 que comprende un receptáculo que comprende un modulador de SEZ6 y materiales instructivos para utilizar el modulador de SEZ6 para tratar o diagnosticar el trastorno asociado con SEZ6. En casos seleccionados, los dispositivos y los procedimientos asociados comprenderán la etapa de establecer contacto con al menos una célula tumoral circulante.

**[0037]** Otros casos preferidos de la descripción también aprovechan las propiedades de los moduladores descritos como un instrumento útil para identificar, caracterizar, aislar, seccionar o enriquecer poblaciones o subpoblaciones de células iniciadoras de tumores a través de procedimientos tales como el análisis por citometría de flujo, incluida la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) o el seccionamiento mediado por láser.

**[0038]** En este sentido, otro caso preferido de la presente descripción se refiere a un procedimiento para identificar, aislar, seccionar o enriquecer una población de células iniciadoras de tumores que comprende el paso de poner en contacto las células iniciadoras de tumores con un modulador de SEZ6.

**[0039]** Lo anterior es un resumen y, por lo tanto, contiene necesariamente simplificaciones, generalizaciones y omisiones de detalles; por consiguiente, los expertos en la técnica apreciarán que el resumen es únicamente ilustrativo y no se pretende que sea limitante de ningún modo. Otros aspectos, características y ventajas de los procedimientos, las composiciones y/o los dispositivos y/u otra materia objeto que se describen en el presente documento serán evidentes en vista de las enseñanzas que se exponen en el presente documento. El resumen se proporciona para introducir una selección de conceptos de una forma simplificada, que se describen más detalladamente a continuación en la Descripción detallada. No se pretende que este resumen identifique características clave ni características esenciales de la materia objeto reivindicada, ni tampoco se pretende que se utilice como herramienta para determinar el alcance de la materia objeto reivindicada.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**[0040]**

Las FIGS. 1A-1E son diversas representaciones de SEZ6 que incluyen secuencias de ácido nucleico o aminoácidos que pertenecen a los moduladores de SEZ6 descritos en el presente documento. Las FIGS. 1A y 1B (SEQ ID NO: 1 y 2) representan la secuencia de ARNm de longitud completa que contiene los marcos de lectura abiertos (ORF) (subrayados) que codifican las variantes de SEZ6 1 y 2, respectivamente. Las FIGS. 1C y 1D (SEQ ID NO: 3 y 4) proporcionan las secuencias de aminoácidos correspondientes de los ORF indicados en las FIGS. 1A y 1B, respectivamente, donde los residuos aminoácidos subrayados con una línea indican el dominio de expansión transmembrana predicho para cada isoforma de proteína y los residuos aminoácidos doblemente subrayados indican el péptido señal; la FIG. 1E representa el alineamiento de las dos isoformas de proteína (SEQ ID NO: 3 y 4) para ilustrar las diferencias de secuencia en los extremos citoplasmáticos de cada isoforma, donde los residuos subrayados indican las diferencias entre las dos secuencias; y la FIG. 1F proporciona una representación esquemática de la región extracelular de la proteína SEZ6 que ilustra las posiciones de los diferentes dominios.

Las FIGS. 2A-2C proporcionan una representación en forma de tabla del porcentaje de identidad a nivel proteico entre la isoforma de SEZ6 más similar a la humana y las proteínas SEZ6 de mono rhesus, cinomolgo, ratón o rata (FIG. 2A); una enumeración en forma de tabla de diversos códigos de acceso de secuencias de ADNc o proteicas para cada una de las isoformas informadas de la familia de genes SEZ6 (FIG. 2B); y el porcentaje de identidad a nivel proteico entre las isoformas más largas de las proteínas SEZ6, SEZ6L y SEZ6L2 humanas (FIG. 2C).

Las FIGS. 3A-3C proporcionan diversas representaciones de secuencias de ácido nucleico o aminoácidos relacionadas con la producción de inmunógenos o las líneas celulares que se utilizan para generar o caracterizar los moduladores de SEZ6 descritos en el presente documento. Para SEZ6 humana, se construyó un clon de ADNc específico (FIG. 3A; SEQ ID NO: 5) que codificaba la proteína SEZ6 humana madura completa (FIG. 3B; SEQ ID NO: 6) a partir de un clon de ADNc comercial (BC146292; SEQ ID NO: 7) con diferencias conocidas (FIG. 3C) procedente de una secuencia de referencia de una base de datos, NP\_849191 (SEQ ID NO: 3), para la proteína SEZ6.

Las FIGS. 4A y 4B proporcionan un ADNc (FIG. 4A; SEQ ID NO: 8) utilizado para expresar una construcción de Fc-SEZ6 en células CHO-S y obtener un inmunógeno proteico (FIG. 4B; SEQ ID NO: 9), que comprende el ECD de SEZ6 humana fusionado con un dominio Fc de IgG2 humana, donde las secuencias subrayadas corresponden al dominio Fc de IgG2 humana, las secuencias subrayadas con dos líneas corresponden al péptido señal de IgK, y los aminoácidos en negrita corresponden a los residuos proporcionados por los sitios de restricción utilizados para clonar el fragmento hSCRx17.

Las FIGS. 5A - 5J proporcionan diversas representaciones de las secuencias de ácido nucleico o aminoácidos relacionadas con la producción de los inmunógenos o las líneas celulares que se utilizan para generar o caracterizar los moduladores de SEZ6 descritos en el presente documento, donde las secuencias subrayadas indican el ECD de la proteína para el miembro de la familia SEZ6 o SEZ6 específico que se esté ilustrando, y las figuras comprenden las secuencias de ADNc para las construcciones que codifican la proteína SEZ6 murina madura (FIG. 5A, SEQ ID NO: 10), SEZ6 de rata madura (FIG. 5C, SEQ ID NO: 12), SEZ6 de cinomolgo maduro (FIG. 5E, SEQ ID NO: 14), ECD maduro de la proteína SEZ6L humana (FIG. 5G, SEQ ID NO: 16), o el ECD maduro de la proteína SEZ6L2 humana (FIG. 5I, SEQ ID NO: 18), o las proteínas correspondientes codificadas por estas construcciones de ADNc, concretamente, SEZ6 murina madura (FIG. 5B, SEQ ID NO: 11), SEZ6 de rata madura (FIG. 5D, SEQ ID NO: 13), SEZ6 de cinomolgo madura (FIG. 5F, SEQ ID NO: 15), ECD maduro de la proteína SEZ6L humana (FIG. 5H, SEQ ID NO: 17), o el ECD maduro de la proteína SEZ6L2 humana (FIG. 5J, SEQ ID NO: 19).

Las FIGS. 6A y 6B son representaciones de los niveles de expresión del ARNm de varios genes según se evaluaron utilizando la secuenciación del transcriptoma completo (SOLiD) de ARNm derivado de subpoblaciones de células tumorales o tejidos normales. La FIG. 6A es una representación en forma de tabla de genes asociados con tumores que tienen características neuroendocrinas; y la FIG. 6B es una representación gráfica de la expresión de ARNm de SEZ6 en tejidos normales y en varios tumores de xenoinjerto no tradicionales (NTX) derivados de cánceres de pulmón.

Las FIGS. 7A-7F representan los niveles de expresión de ARNm analizados utilizando una micromatriz. La FIG. 7A es una representación gráfica de una agrupación no supervisada de perfiles de micromatrices para 46 líneas tumorales y dos tejidos normales; las FIGS. 7B y 7C son representaciones en forma de tabla de los valores de intensidad normalizados correspondientes a los niveles de expresión relativa de genes seleccionados relacionados con fenotipos neuroendocrinos (FIG. 7B) o la vía de señalización Notch (FIG. 7C), donde las celdas sin sombreado y los números relativamente bajos indican una expresión escasa o nula, y las celdas más oscuras y los números relativamente mayores indican niveles de expresión más elevados; la FIG. 7D es una representación gráfica que muestra los niveles de expresión relativa del ARNm de HES6 en diversos tumores y tejidos de control según se midieron utilizando qRT-PCR; la FIG. 7E es una representación en forma de tabla de los valores de intensidad normalizados correspondientes a los niveles de expresión relativa de genes seleccionados que indican neurogénesis, compromiso neural o diferenciación hacia los destinos neurales, donde las celdas sin sombreado indican una expresión escasa o nula y las celdas más oscuras indican unos niveles de expresión más elevados; y la FIG. 7F es una representación gráfica de los valores de intensidad normalizados correspondientes a la expresión relativa de SEZ6 en varias líneas tumorales de NTX.

Las FIGS. 8A y 8B son representaciones gráficas que muestran los niveles de expresión relativa de los transcritos de ARNm de SEZ6 según se midieron por RT-PCR en una serie de muestras de ARN aisladas de tejidos normales o tumores NTX de constitución neuroendocrina (FIG. 8A) y una diversidad de tumores NTX diferentes (FIG. 8B).

Las FIGS. 9A y 9B son representaciones gráficas que muestran los niveles de expresión de ARNm absolutos (FIG. 9A) o normalizados (FIG. 9B) de SEZ6 humana según se midieron por RT-PCR en muestras de tumores enteros

(punto gris) o tejido adyacente normal de características similares (NAT; punto blanco) de pacientes con uno de entre dieciocho tipos diferentes de tumores sólidos.

Las FIGS. 10A y 10B proporcionan, en un formato de tabla, las secuencias de aminoácidos contiguas de las regiones variables de cadena ligera y pesada de una serie de moduladores de SEZ6 ejemplares humanizados y murinos

5 aislados, clonados y modificados como se describe en los Ejemplos en el presente documento.

La FIG. 11 expone diversas características de moduladores ejemplares de la descripción. La FIG. 11A muestra las propiedades bioquímicas e inmunológicas de moduladores de SEZ6 ejemplares, representadas en un formato de tabla; y la FIG. 11B proporciona una correlación entre el dominio al que se une el anticuerpo y la eficacia del anticuerpo en un ensayo de destrucción *in vitro*.

10 Las FIGS. 12A y 12B muestran la detección de la expresión de SEZ6. La FIG. 12A muestra la expresión de SEZ6 en células HEK-293T modificadas para que sobreexpresen la proteína SEZ6 humana (h293T-HuSEZ6) utilizando el anticuerpo anti-SEZ6 SC17.33; la FIG. 12B muestra la expresión proteica relativa de SEZ6 humana en diversos lisados de tumor NTX y de tejidos normales según se midieron utilizando un ensayo electroquimioluminiscente.

Las FIGS. 13A y 13B muestran la detección por citometría de flujo de la expresión de la proteína SEZ6 en células de tumores NTX utilizando diversos anticuerpos anti-SEZ6 (FIG. 13A); mientras que la FIG. 13B muestra la expresión mejorada de la proteína SEZ6 en CSC en comparación con subpoblaciones de NTG utilizando diversos anticuerpos anti-SEZ6 (FIG. 13B).

Las FIGS. 14A y 14B muestran que las CSC que expresan SEZ6 presentan una tumorigenicidad mejorada en comparación con las CSC que no expresan SEZ6. La FIG. 14A es una gráfica de contorno que muestra la clasificación celular según FACS de las células en un tumor pulmonar (LU37) en función de la expresión de CD324 (un marcador de CSC) y SEZ6; la FIG. 14B es una representación gráfica del crecimiento de células tumorales que son o bien CD324<sup>+</sup>SEZ6<sup>+</sup> (círculos negros) o CD324<sup>+</sup>SEZ6<sup>-</sup> (círculos blancos) tras implantarlas en ratones inmunodeprimidos. Las células tumorales que expresan tanto CD324 como SEZ6 exhiben una tumorigenicidad mejorada.

Las FIGS. 15A y 15B proporcionan, respectivamente, una representación en forma de tabla y gráfica que ilustra que los moduladores descritos se pueden utilizar de manera eficaz como restos de direccionamiento para dirigir cargas útiles citotóxicas hacia células que han sido modificadas para que expresen SEZ6 (FIG. 15A) y hacia tumores pulmonares NTX (LU80, LU37 y LU100) desarrollados *in vitro* (FIG. 15B), donde la reducción de las unidades de luminiscencia relativas normalizadas (RLU) indica la destrucción de las células a través de la internalización de la toxina saporina.

30 La FIG. 16 es una representación tabular de los resultados inmunohistoquímicos que muestra la expresión de SEZ6 en diversos tumores NTX.

Las FIGS. 17A y 17B representan la capacidad de los anticuerpos anti-SEZ6 de ratón conjugados para retardar el crecimiento *in vitro* e *in vivo* de células de tumores NTX. La FIG. 17A muestra los resultados de un ensayo de destrucción *in vitro* utilizando ADC anti-SEZ6 en células HEK293 que sobreexpresan SEZ6; mientras que la FIG. 17B

35 muestra el efecto de ADC anti-SEZ6 sobre el crecimiento *in vivo* de tumores SCLC (LU86) y LCNEC (LU50).

Las FIGS. 18A y 18B representan la capacidad de anticuerpos anti-SEZ6 humanizados conjugados para retardar el crecimiento *in vivo* de cuatro tumores SCLC (LU80, LU64, LU111 y LU117) y conseguir una remisión duradera en ratones inmunodeprimidos.

## 40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### I. Introducción

[0041] A pesar de que la presente invención se pueda realizar de muchas formas diferentes, en el presente documento se describen realizaciones ilustrativas específicas de la misma que ilustran los principios de la invención. Cabe destacar que la presente invención no se limita a los casos específicos ilustrados. Además, todos los títulos de las secciones utilizados en el presente documento tienen carácter únicamente organizativo y no se deben interpretar como limitantes de la materia objeto descrita. Por último, a los efectos de la presente descripción, todos los números de acceso identificativos de secuencia se pueden encontrar en la base de datos de secuencias de referencia (RefSeq) del NCBI y/o la base de datos de archivo de secuencias GenBank® del NCBI, a menos que se indique lo contrario.

[0042] Como se ha mencionado previamente, se ha descubierto sorprendentemente que la expresión de SEZ6 está asociada con trastornos de crecimiento neoplásico y proliferativos, particularmente en el caso de tumores con características neuroendocrinas, y que SEZ6 y sus variantes o isoformas del mismo proporcionan marcadores tumorales útiles que pueden aprovecharse en el tratamiento de enfermedades relacionadas. Además, como se muestra en la presente solicitud, se ha descubierto inesperadamente que los marcadores o determinantes de SEZ6, tales como la proteína SEZ6 de la superficie celular, están asociados con las células madre cancerosas (también conocidas como células perpetuantes de tumores) y pueden aprovecharse de forma eficaz para conseguir la eliminación o el silenciamiento de las mismas. La capacidad para reducir o eliminar de forma selectiva las células madre cancerosas (por ejemplo, mediante el uso de moduladores de SEZ6 conjugados) es particularmente sorprendente ya que existe constancia de que estas células son generalmente resistentes a muchos tratamientos convencionales. Es decir, la eficacia de los procedimientos de tratamiento dirigidos tradicionales, así como también de los más recientes, se ve limitada a menudo por la existencia y/o la emergencia de células madre cancerosas resistentes que son capaces de perpetuar el cáncer incluso ante estos diferentes procedimientos de tratamiento. Además, los determinantes asociados con las células madre cancerosas suelen ser malas dianas terapéuticas debido



a que su expresión es baja o inestable, a que no se mantienen asociados con la célula tumorigénica o a que no están presentes en la superficie celular. En contraste drástico con las enseñanzas de la técnica anterior, los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento superan de forma eficaz esta resistencia inherente para eliminar, agotar, silenciar o propiciar específicamente la diferenciación de estas células madre cancerosas, y de este modo anulan su capacidad para soportar o reinducir el crecimiento tumoral subyacente.

**[0043]** Más específicamente, se ha descubierto que los moduladores de SEZ6, tales como los que se describen en el presente documento, se pueden utilizar de forma conveniente en el pronóstico, el diagnóstico, el terapéutico, el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos (por ejemplo, trastornos neoplásicos) en sujetos que lo necesiten. Por consiguiente, aunque a continuación se expondrán detalladamente los casos preferidos de la descripción, particularmente en términos de dominios, regiones o epítomos particulares, o en el contexto de células madre cancerosas o tumores que comprenden características neuroendocrinas y sus interacciones con los moduladores descritos, los expertos en la técnica apreciarán que el alcance de la presente descripción no se limita a dichos casos ejemplares. En cambio, los casos más extensos de la presente descripción y las reivindicaciones adjuntas se refieren de forma expresa y amplia a moduladores de SEZ6 (incluidos los moduladores conjugados) y su uso en el pronóstico, el diagnóstico, el terapéutico, el tratamiento o la prevención de diversos trastornos mediados por SEZ6 o asociados con este, que incluyen trastornos proliferativos o neoplásicos, independientemente de cualquier mecanismo particular de acción o del componente molecular o celular, o tumor al que se dirijan específicamente.

**[0044]** Con tal fin y tal como se demuestra en la presente solicitud, se ha descubierto inesperadamente que los moduladores de SEZ6 descritos se pueden utilizar de forma eficaz para atacar y eliminar o incapacitar de algún otro modo células proliferativas o tumorigénicas y para tratar trastornos asociados con SEZ6 (por ejemplo, neoplasias). Como se usa en el presente documento, un «trastorno asociado con SEZ6» se refiere a cualquier trastorno o enfermedad (incluidos los trastornos proliferativos) que se marque, diagnostique, detecte o identifique por una aberración fenotípica o genotípica de los componentes genéticos de SEZ6 o su expresión durante el transcurso o la etiología de la enfermedad o trastorno. A este respecto, un determinante o una aberración fenotípica de SEZ6 puede comprender, por ejemplo, niveles elevados o reducidos de expresión de la proteína SEZ6, una expresión anómala de la proteína SEZ6 en ciertas poblaciones de células definibles o una expresión anómala de la proteína SEZ6 en una fase o etapa inadecuada de un ciclo vital celular. Obviamente, se apreciará que también se pueden utilizar patrones de expresión similares de determinantes genotípicos (por ejemplo, niveles de transcripción de ARNm) de SEZ6 para clasificar o detectar trastornos asociados con SEZ6.

**[0045]** Como se usan en el presente documento, los términos «determinante» o «determinante de SEZ6» se referirán a cualquier rasgo, propiedad, marcador o factor detectable que esté asociado de forma identificable con una célula, una población de células o un tejido particular, o que se encuentre específicamente en o sobre estos, incluidos aquellos identificados en o sobre un tejido, una célula o una población de células afectados por una enfermedad o un trastorno asociado con SEZ6. En casos preferidos seleccionados, los moduladores de SEZ6 se pueden asociar, unir o hacer reaccionar directamente con el determinante de SEZ6 (por ejemplo, la proteína SEZ6 de la superficie celular o el ARNm de SEZ6) y de este modo mejoran el trastorno. Más generalmente, los determinantes pueden ser de naturaleza morfológica, funcional o bioquímica y pueden ser genotípicos o fenotípicos. En otros casos preferidos, el determinante es un componente genético o un antígeno de la superficie celular que se expresa (o no) diferencial o preferencialmente por unos tipos de células específicas (por ejemplo, células madre cancerosas) o por células en ciertas condiciones (por ejemplo, durante puntos específicos del ciclo celular o células en un nicho particular). En otros casos preferidos adicionales, el determinante puede comprender un gen o entidad genética que se regule (por aumento o disminución) de forma diferente en una célula o población de células discreta específica, un gen que se modifique diferencialmente respecto a su estructura física y composición química, o una proteína o colección de proteínas asociadas físicamente con un gen que presenten modificaciones químicas diferenciales. Los determinantes contemplados en el presente documento se consideran específicamente positivos o negativos, y pueden referirse a una célula, una subpoblación de células o un tejido (por ejemplo, tumores), por su presencia (positivos) o ausencia (negativos).

**[0046]** De manera similar, los «moduladores de SEZ6» de la descripción comprenden en un sentido amplio cualquier compuesto que reconozca, reaccione, compita, antagonice, interaccione, se una, agonice o se asocie con una variante o isoforma de SEZ6 (o dominios, regiones o epítomos específicos de estas) o su componente genético. Mediante estas interacciones, los moduladores de SEZ6 pueden eliminar, reducir o moderar de forma favorable la frecuencia, actividad, recidiva, metástasis o movilidad de células tumorigénicas (por ejemplo, células peretuentes de tumores o células madre cancerosas). Los moduladores ejemplares descritos en el presente documento comprenden nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, péptidos o polipéptidos. En ciertos casos preferidos, los moduladores seleccionados comprenderán anticuerpos para una isoforma de la proteína SEZ6, o fragmentos inmunorreactivos o derivados de los mismos. Dichos anticuerpos pueden ser de naturaleza antagonista o agonista, y pueden estar opcionalmente conjugados o asociados con un agente terapéutico o de diagnóstico. Además, dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo pueden comprender anticuerpos supresores, neutralizantes o internalizantes. En otros casos, los moduladores de la presente descripción constituirán una construcción de SEZ6 que comprenderá una isoforma de SEZ6 o un fragmento reactivo de la misma. Se apreciará que dichas construcciones pueden comprender proteínas de fusión y pueden incluir dominios reactivos de otros polipéptidos tales como inmunoglobulinas o

modificadores de la respuesta biológica. En otros aspectos adicionales, el modulador de SEZ6 comprenderá un resto de ácido nucleico (por ejemplo, miARN, ARNip, ARNhc, construcciones antisentido, etc.) que ejerce los efectos deseados a nivel genómico. Más adelante se analizarán detalladamente otros moduladores adicionales compatibles con las presentes enseñanzas.

5

**[0047]** Más generalmente, los moduladores de SEZ6 de la presente descripción comprenden en un sentido amplio cualquier compuesto que reconozca, reaccione, compita, antagonice, interaccione, se una, agonice o se asocie con un determinante (genotípico o fenotípico) de SEZ6, incluida la proteína SEZ6 de la superficie celular. Independientemente de la forma del modulador que se seleccione en última instancia, este se encontrará preferentemente en un estado aislado y purificado antes de introducirlo en un sujeto. A este respecto, los términos «modulador de SEZ6 aislado» o «anticuerpo de SEZ6 aislado» deben interpretarse en un sentido amplio y según la práctica farmacéutica estándar, se refiere a cualquier preparación o composición que comprenda el modulador en un estado sustancialmente exento de contaminantes (biológicos o de otro tipo) no deseados. Además, estos preparados se pueden purificar y formular, según se desee, utilizando diversas técnicas reconocidas en la técnica. Obviamente, se apreciará que tales preparaciones «aisladas» se pueden formular o combinar intencionalmente con principios activos o inertes, según se desee, para mejorar los aspectos comerciales, terapéuticos o de fabricación del producto acabado y proporcionar composiciones farmacéuticas. En un sentido más amplio, las mismas consideraciones generales se pueden aplicar a una isoforma o variante «aislada» de SEZ6, o a un ácido nucleico «aislado» que codifique la misma.

20

**[0048]** Además, se ha descubierto sorprendentemente que los moduladores que interaccionan, se asocian o se unen a dominios, motivos o epítomos de SEZ6 particulares son especialmente eficaces para eliminar células tumorigénicas y/o silenciar o atenuar los efectos de las células madre cancerosas sobre el crecimiento o la propagación del tumor. Es decir, a pesar de que los moduladores que reaccionan o se asocian con dominios que están próximos a la superficie celular (por ejemplo, uno de los dominios similares a CUB o Sushi) son eficaces para agotar o neutralizar las células tumorigénicas, se ha descubierto inesperadamente que los moduladores que se asocian o se unen a dominios, motivos o regiones que están relativamente más distantes de la superficie celular también son eficaces para eliminar, neutralizar, agotar o silenciar células tumorigénicas. Esto es especialmente cierto en el caso de los moduladores conjugados tales como, por ejemplo, conjugados de anticuerpo anti-SEZ6-fármaco que comprenden un agente citotóxico.

30

**[0049]** Aunque la presente descripción contempla expresamente el uso de cualquier modulador de SEZ6 en el tratamiento de cualquier trastorno asociado con SEZ6, que incluye cualquier tipo de neoplasia, en casos particularmente preferidos, los moduladores descritos se pueden utilizar para prevenir, tratar o diagnosticar tumores que comprenden características (genotípicas o fenotípicas) neuroendocrinas, incluidos los tumores neuroendocrinos. Los «tumores neuroendocrinos canónicos» (NET) o verdaderos se originan en el sistema endocrino difuso y típicamente son muy agresivos. Los tumores neuroendocrinos aparecen en el riñón, aparato genitourinario (vejiga, próstata, ovario, cuello del útero y endometrio), tracto gastrointestinal (estómago, colon), tiroides (cáncer medular de tiroides) y pulmón (carcinoma de pulmón microcítico y carcinoma neuroendocrino de células grandes). Además, los moduladores descritos se pueden utilizar convenientemente para tratar, prevenir o diagnosticar tumores pseudoneuroendocrinos (pNET) que genotípica o fenotípicamente imitan, comprenden, se asemejan o presentan rasgos comunes respecto a los tumores neuroendocrinos canónicos. Los «tumores pseudoneuroendocrinos» son tumores que se originan a partir de células del sistema neuroendocrino difuso o a partir de células donde se ha reactivado de forma aberrante una cascada de diferenciación neuroendocrina durante el proceso oncogénico. Tales pNET normalmente comparten ciertas características genotípicas, fenotípicas o bioquímicas con tumores neuroendocrinos definidos tradicionalmente, que incluyen la capacidad para producir subconjuntos de aminas, neurotransmisores y hormonas peptídicas biológicamente activos. Por consiguiente, a los efectos de la presente invención, se entenderá que las frases «tumores que comprenden características neuroendocrinas» o «tumores que presentan características neuroendocrinas» comprenden tanto tumores neuroendocrinos como tumores pseudoneuroendocrinos a menos que el contexto dicte lo contrario.

50

**[0050]** Aparte de la asociación con tumores analizada de forma general anteriormente, también existen indicios de la asociación fenotípica o genotípica entre células iniciadoras de tumores (TIC) y determinantes de SEZ6. A este respecto, ciertas TIC seleccionadas (por ejemplo, células madre cancerosas) pueden expresar niveles elevados de proteínas SEZ6 cuando se comparan con tejido normal y células no tumorigénicas (NTG), que juntas constituyen normalmente la mayor parte de un tumor sólido. Por lo tanto, los determinantes de SEZ6 pueden comprender un marcador (o antígeno o inmunógeno) asociado con un tumor, y los moduladores descritos pueden proporcionar agentes eficaces para detectar y suprimir TIC y neoplasias asociadas debido a unos niveles alterados de las proteínas en las superficies celulares o en el microentorno del tumor. Por consiguiente, los moduladores de SEZ6, incluidos los antagonistas y anticuerpos inmunorreactivos que se asocian, unen o reaccionan con las proteínas, pueden reducir de forma eficaz la frecuencia de las células iniciadoras de tumores, y podrían ser útiles para eliminar, agotar, incapacitar, reducir, promover la diferenciación de estas células iniciadoras de tumores o para impedir o limitar de otro modo su capacidad para permanecer en estado latente y/o continuar fomentando el crecimiento, la metástasis o la recidiva del tumor en un paciente. A este respecto, los expertos en la técnica apreciarán que la presente descripción proporciona además moduladores de SEZ6 y su uso para reducir la frecuencia de las células iniciadoras de tumores.

65

## II. Fisiología de SEZ6

**[0051]** SEZ6 (que también se conoce como homólogo 6 relacionado con las convulsiones) es una proteína transmembrana de tipo I que se clonó originariamente a partir de células derivadas de la corteza cerebral de ratón tratadas con el agente convulsivo pentilentetrazol (Shimizu-Nishikawa, 1995; PMID: 7723619). Los ortólogos proteicos de SEZ6 representativos incluyen, pero sin limitación, los de ser humano (NP\_849191; NP\_001092105), chimpancé (XP\_511368, NP\_001139913), ratón (NP\_067261), y rata (NP\_001099224). En los seres humanos, el gen SEZ6 consiste en 17 exones con una extensión de 51,1 kbp situados en el cromosoma 17q11.2. Los sitios aceptores de corte y empalme alterno separados por tan solo 16 pares de bases dentro del último exón originan dos transcritos procesados, uno de aproximadamente 4210 bases (NM\_178860; FIG. 1A) y otro de aproximadamente 4194 bases (NM\_001098635, FIG. 1B). El primer transcrito codifica una proteína de 994 aminoácidos (NP\_849191; FIG. 1C), mientras que el último codifica una proteína de 993 aminoácidos (NP\_001092105; FIG. 1D). Estas dos isoformas proteicas de SEZ6 comparten una identidad de un 100 % a lo largo de sus dominios extracelulares y sus dominios transmembrana, diferenciándose únicamente en los diez últimos residuos aminoácidos (FIG. 1E). Se ha descrito que una tercera variante de corte y empalme genera una forma secretada de SEZ6 (Shimizu-Nishikawa, 1995; PMID: 7723619), sin embargo, esta no se ha incluido en las RefSeqs asociadas que se encuentran en la entrada de la página de genes en la base de datos del NCBI. Los moduladores de la descripción se pueden unir a cualquiera de las variantes de corte y empalme.

**[0052]** Se desconoce la relevancia biológica de las isoformas, a pesar de que un estudio ha sugerido acciones opuestas para la membrana frente a las proteínas solubles cuando se restablece su expresión en las neuronas de ratones con SEZ6 de murino desactivado (Gunnarsen y col. 2007, PMID: 18031681). La identidad de la secuencia proteica entre especies para proteínas SEZ6 se enumera en la FIG. 2A. En el genoma humano, existen dos genes estrechamente relacionados: el de tipo homólogo 6 relacionado con las convulsiones (SEZ6L) y el de tipo homólogo 6 relacionado con las convulsiones 2 (SEZ6L2), cada uno de los cuales presenta múltiples variantes de corte y empalme que codifican numerosas isoformas (FIG. 2B). Los porcentajes de identidad para la proteína más larga de cada uno de los miembros de esta familia de proteínas de tipo SEZ6 en seres humanos se muestran en la FIG. 2C. En conjunto, SEZ6, SEZ6L y SEZ6L2, incluidas sus diversas isoformas, se denominarán la familia SEZ6 a los efectos de la presente solicitud. Los moduladores de SEZ6 de la descripción comprenden moduladores que son específicos para cada uno de SEZ6, SEZ6L o SEZ6L2. Como alternativa, los moduladores de la descripción pueden reaccionar de forma cruzada con SEZ6 y uno o ambos de entre SEZ6L y/o SEZ6L2.

**[0053]** La proteína SEZ6 madura está compuesta por una serie de dominios estructurales: un dominio citoplasmático, un dominio transmembrana y un dominio extracelular que comprende un único dominio N-terminal, seguido de dos dominios de tipo Sushi y CUB alternos, y tres repeticiones de dominio Sushi en tándem adicionales. Existen dos isoformas del antígeno SEZ6 y difieren únicamente en el extremo carboxiterminal, dominio citoplasmático.

**[0054]** La FIG. 1F proporciona un diagrama esquemático de la región extracelular de la proteína SEZ6, que ilustra la yuxtaposición general de los dominios Sushi y CUB, y el dominio N-terminal. Generalmente, los dominios se reconocen como los que aparecen en aproximadamente los residuos de aminoácidos 336-395 (Dominio Sushi 1), 397-508 (Dominio CUB 1), 511-572 (Dominio Sushi 2), 574-685 (Dominio CUB 2), 690-748 (Dominio Sushi 3), 750-813 (Dominio Sushi 4), 817-878 (Dominio Sushi 5), con el dominio N-terminal en aproximadamente los residuos aminoácidos 1-335 y una preferencia composicional de residuos ricos en prolina en aproximadamente los residuos aminoácidos 71-169.

**[0055]** Las repeticiones Sushi son similares a las repeticiones consenso cortas que se encuentran en otras proteínas reguladoras del complemento humano (es decir, los sitios de unión C3b/C4b del complemento). Los dominios de tipo CUB son dominios que se asemejan a CUB y que se encuentran en otras proteínas de unión al complemento de mamíferos, los cuales se asocian con una amplia gama de proteínas que participan en numerosos procesos biológicos diferentes de la activación del complemento, que incluyen, sin carácter limitante, el moldeo, la guía de axones, la inflamación y la supresión de tumores (Bork y Beckman, 1993, PMID: 8510165). Tanto los dominios Sushi como CUB implican una función para SEZ6 que implica la unión de otras proteínas extracelularmente. Las proteínas que contienen dominios CUB también se han relacionado con las vías de señalización celular y, de forma coherente con esta función, los dominios citoplasmáticos C-terminales de SEZ6 contienen el motivo Asn-Pro-Thr-Tyr (SEQ ID NO: 403), que representa una potencial diana para la fosforilación por parte de los miembros de la familia de tirosina-cinasas Src. De ser verdad, vincularía SEZ6 con una vía de transducción de señales celulares que conduciría a la activación de Ras, lo cual sugeriría que SEZ6 puede ser un receptor neurotrófico.

**[0056]** Cabe destacar que los términos «proteína madura» o «polipéptido maduro», como se usan en el presente documento, se refieren a la forma o las formas de la proteína SEZ6 producidas sin el péptido señal de 19 aminoácidos que puede escindirse antes de la expresión en la superficie celular. A menos que se indique de otro modo, la numeración de los aminoácidos de SEZ6 (para los dominios, las regiones, los epítomos, etc.) se realizará en el contexto de una proteína madura sin el líder.

**[0057]** SEZ6 se puede detectar por RT-PCR en niveles bajos en el riñón, el hígado, el corazón, el pulmón y el timo de roedores, aunque se ha observado una fuerte expresión de la proteína únicamente en el cerebro, con un nivel significativo expresado en los testículos (Herbst y Nicklin, 1997, PMID: 9073173). Utilizando suero policlonal para SEZ6, la expresión de la proteína se detectó el día 13 del desarrollo del prosencéfalo de ratón. Se detectó una tinción fuerte en las neuronas posmitóticas en estado de maduración de la placa y subplaca cortical en estado de desarrollo. Esta tinción es menor en el cerebro adulto, donde la expresión de SEZ6 se puede detectar en otras regiones del cerebro asociadas con la plasticidad morfológica en curso, tales como el hipocampo, el cerebelo y el bulbo olfatorio, así como en neuronas de la retina y la médula espinal (Gunnarsen y col., 2007, PMID: 18031681). Las señales más densas se encuentran en las regiones con una mayor concentración de cuerpos de células neuronales. A pesar de la expresión generalizada de SEZ6 en la retina, la función retinal no se vio afectada en ausencia de SEZ6 (Gunnarsen y col., 2009, PMID: 19662096). El patrón de tinción de SEZ6 está estrechamente ligado a la emergencia del hipocampo y las capas neocorticales, e implica una función específica del prosencéfalo para este gen durante el desarrollo. Se ha descubierto que, en seres humanos y ratones, SEZ6 se expresa de forma diferencial en regiones altamente específicas del neocórtex (Gunnarsen y col., 2007, anteriormente).

**[0058]** Las mutaciones en el gen SEZ6 humano se han relacionado con convulsiones febriles (FS), una convulsión asociada con un aumento de la temperatura corporal y que representa el tipo más habitual de convulsión en la infancia (Yu y col., 2007, PMID:17086543). Las FS se pueden clasificar como simples o complejas, dependiendo de su duración, recidiva y de la extensión del cuerpo afectada por la convulsión. En un cohorte chino, no se encontraron mutaciones de SEZ6 en 15 controles sanos, pero se encontraron mutaciones en 21 de 60 pacientes con FS, siendo el tipo más habitual de mutación una inserción heterocigota de citosina (mutación de desplazamiento del marco) en la posición 1435 del ADNc. La incidencia de la mutación fue significativamente más elevada en pacientes con FS complejas y en pacientes con un historial familiar positivo. Debido a que existe una probabilidad de un 80 % de que los niños con FS complejas padezcan convulsiones en el futuro, los autores sugieren que el hecho de realizar un cribado para detectar mutaciones en SEZ6 podría resultar valioso para predecir la recidiva de FS o el desarrollo de epilepsia (Yu y col., 2007, anteriormente). Estudios posteriores han cuestionado la incidencia, la relevancia y la capacidad de este estudio de tener un poder adecuado que implique la causalidad, pero sí que respaldan el hecho de que SEZ6 podría ser un gen entre muchos que desempeñe una función en trastornos relacionados con convulsiones (Mulley y col., 2011, PMID: 21785725).

**[0059]** Se siguen desconociendo las funciones moleculares específicas de SEZ6. Según se ha analizado anteriormente, el análisis de los módulos estructurales de la proteína identificados por homología y análisis de secuencias sugiere una posible función en la señalización, la comunicación entre células, y el desarrollo neural. La ramificación dendrítica neuronal y la conectividad que forman las redes de señalización que constituyen el circuito del cerebro se originan y especifican por la acción de programas moleculares intrínsecos en la célula neural, así como también por señales extrínsecas. El proceso de crecimiento dendrítico en neuronas piramidales, la neurona principal en el prosencéfalo de mamíferos, proporciona neuronas con morfologías distintivas, un cuerpo de célula piramidal y dos árboles dendríticos complejos distintos: uno que emerge a partir del ápice y el otro a partir de la base del cuerpo de la célula. Gunnarsen y col. (2007, anteriormente) han demostrado que ratones que carecen de SEZ6 presentan un exceso de dendritas cortas en los árboles dendríticos de estas neuronas, aunque no presentan ningún aumento en el campo dendrítico global, que representa el intervalo de neuronas con el cual se conecta una neurona determinada. La restauración de la expresión de las isoformas de SEZ6 unidas a la membrana en las neuronas desactivadas provoca un efecto antirramificante. En ensayos de comportamiento, los ratones que carecen de SEZ6 presentan deficiencias cognitivas, motoras y exploratorias específicas. Estos datos sugieren que SEZ6 es importante para conseguir el equilibrio necesario entre la elongación y la ramificación de las dendritas durante la elaboración de un árbol dendrítico complejo durante el desarrollo.

**[0060]** Conjuntamente, los estudios anteriores sugieren encarecidamente que la proteína SEZ6 es importante en el contexto del desarrollo neural y es probable que desempeñe una función en la señalización y la comunicación entre células. En los tumores se observa habitualmente una reactivación inadecuada de las vías de señalización del desarrollo o un desequilibrio de las vías de señalización normales (Harris y col., 2012). Una colección de tumores que comparten características que indican una reactivación parcial de los programas de desarrollo son los tumores con fenotipos neuroendocrinos (Yao 2008; PMID: 18565894), donde se expresan y/o secretan diversos marcadores endocrinos y hormonas, y se expresan varios marcadores neurales que indican neurogénesis, compromiso neural o diferenciación hacia los destinos neurales. Los tumores con características neuroendocrinas se originan con poca frecuencia en una amplia gama de sitios primarios y, aunque su clasificación exhaustiva sigue siendo problemática (Yao; PMID: 18565894; Klimstra 2010; PMID: 20664470; Klöppel, 2011; PMID: 22005112), se pueden clasificar en cuatro tipos principales: carcinoides benignos de bajo grado, tumores neuroendocrinos bien diferenciados de bajo grado con comportamiento maligno, tumores con características neuroendocrinas y epiteliales mixtas, y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados de alto grado. Entre estas clasificaciones, los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados, que incluyen el carcinoma de pulmón microcítico (SCLC) y subconjuntos de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), son tipos de cáncer con un pronóstico desalentador. Se ha postulado que el SCLC es de origen broncogénico y se origina en parte a partir de células neuroendocrinas pulmonares (Galluzzo y Bocchetta, 2011; PMID: 21504320). Independientemente de la fuente celular de origen para estos tumores, es evidente que presentan un fenotipo endocrino poco diferenciado, a menudo son muy proliferativos y agresivos y frecuentemente sobreexpresan

proteínas neurales. El aumento resultante de marcadores de expresión neural en estos tumores, que se pueden restringir de otro modo principalmente al sistema nervioso o que pueden presentar una expresión limitada durante el desarrollo, entre los cuales SEZ6 puede ser un ejemplo, puede ofrecer, por lo tanto, una diana terapéutica única para tumores con el fenotipo neuroendocrino.

5

### III. Células madre cancerosas

**[0061]** Como se ha indicado anteriormente, se ha descubierto sorprendentemente que la expresión de SEZ6 aberrante (genotípica y/o fenotípica) está asociada con diversas subpoblaciones de células tumorigénicas. A este respecto, la presente descripción proporciona moduladores de SEZ6 que pueden ser particularmente útiles para dirigirse a dichas células, y especialmente células perpetuantes de tumores, facilitando de este modo el tratamiento, la gestión o la prevención de trastornos neoplásicos. Por lo tanto, en casos preferidos, los moduladores de determinantes (fenotípicos o genotípicos) de SEZ6 se pueden utilizar ventajosamente para reducir la frecuencia de las células iniciadoras de tumores según las presentes enseñanzas y de este modo se facilita el tratamiento o la gestión de trastornos proliferativos.

**[0062]** A los efectos de la presente solicitud, los términos «célula iniciadora de tumores» (TIC) abarca tanto las «células perpetuantes de tumores» (TPC; es decir, células madre cancerosas o CSC) como las «células progenitoras tumorales» muy proliferativas (denominadas TProg), que juntas constituyen generalmente una subpoblación única (es decir, un 0,1-40 %) de una masa o volumen tumoral. A los efectos de la presente descripción, los términos «células perpetuantes de tumores» y «células madre cancerosas» o «células madre neoplásicas» son equivalentes y se pueden utilizar indistintamente en el presente documento. Las TPC se diferencian de las TProg en que las TPC pueden recapitular por completo la composición de células tumorales existentes en un tumor y tienen una capacidad de autorrenovación ilimitada tal como demuestra el trasplante en serie (dos o más pases a través de ratones) de números reducidos de células aisladas, mientras que las TProg no presentarán una capacidad de autorrenovación ilimitada.

**[0063]** Los expertos en la técnica apreciarán que la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) utilizando marcadores de la superficie celular adecuados es un procedimiento fiable para aislar subpoblaciones de células madre cancerosas muy enriquecidas (por ejemplo, >99,5 % de pureza) debido, al menos en parte, a su capacidad para diferenciar entre células individuales y grupos de células (es decir, dobletes, etc.). Utilizando dichas técnicas se ha demostrado que, cuando se trasplantan números reducidos de células TProg muy purificadas en ratones inmunodeprimidos, estas pueden estimular el crecimiento tumoral en el trasplante primario. Sin embargo, a diferencia de las subpoblaciones de TPC purificadas, los tumores generados por TProg no reflejan por completo el tumor parental donde respecta a su heterogeneidad celular fenotípica y se puede demostrar que no son eficaces para reiniciar la tumorigénesis en serie en trasplantes posteriores. En cambio, las subpoblaciones de TPC reconstituyen por completo la heterogeneidad celular de los tumores parentales y pueden iniciar tumores de forma eficaz cuando se aíslan y se trasplantan en serie. Por lo tanto, los expertos en la técnica reconocerán que una diferencia definitiva entre TPC y TProg, aunque ambos tipos de células puedan generar tumores en trasplantes primarios, es la capacidad única de TPC para estimular de forma perpetua un crecimiento tumoral heterogéneo tras un trasplante en serie con números reducidos de células. Otras estrategias habituales para caracterizar TPC incluyen la morfología y el examen de marcadores de la superficie celular, el perfil transcripcional y la respuesta a fármacos, a pesar de que la expresión de los marcadores puede variar dependiendo de las condiciones de cultivo y el pase de la línea celular *in vitro*.

**[0064]** Por consiguiente, a los efectos de la presente invención, las células perpetuantes de tumores, al igual que las células madre normales que respaldan las jerarquías celulares en los tejidos normales, están definidas preferentemente por su capacidad para autorrenovarse indefinidamente a la vez que mantienen la capacidad para la diferenciación de múltiples linajes. Por lo tanto, las células perpetuantes de tumores son capaces de generar tanto una progenie tumorigénica (es decir, células iniciadoras de tumores: TPC y TProg) como una progenie no tumorigénica (NTG). Como se usa en el presente documento, una «célula no tumorigénica» (NTG) se refiere a una célula tumoral que se origina a partir de células iniciadoras de tumores, pero que no es capaz de autorrenovarse o generar los linajes heterogéneos de células tumorales que constituyen un tumor. Experimentalmente, las células NTG son incapaces de formar tumores en ratones de forma reproducible, incluso cuando se trasplantan números excesivos de células.

**[0065]** Como se indica, TProg también se clasifican como células iniciadoras de tumores (o TIC) debido a su capacidad limitada para generar tumores en ratones. Las TProg son la progenie de TPC y típicamente son capaces de llevar a cabo un número finito de divisiones celulares que no son autorrenovadoras. Además, las células TProg se pueden dividir a su vez en células progenitoras tumorales tempranas (ETP) y células progenitoras tumorales tardías (LTP), cada una de las cuales se puede distinguir por el fenotipo (por ejemplo, marcadores de la superficie celular) y capacidades diferentes para recapitular la arquitectura celular tumoral. A pesar de que estas diferencias técnicas, tanto ETP como LTP se diferencian funcionalmente de TPC en que por lo general tienen una menor capacidad para reconstituir en serie tumores cuando se trasplantan números reducidos de células y normalmente no reflejan la heterogeneidad del tumor parental. Pese a las diferencias anteriores, también se ha observado que diversas poblaciones de TProg pueden, en raras ocasiones, adquirir la capacidad de autorrenovación atribuida normalmente a las células madre y convertirse ellas mismas en TPC (o CSC). En cualquier caso, es probable que ambos tipos de células iniciadoras de tumores estén representados en la masa tumoral típica de un único paciente y son susceptibles

de tratarse con los moduladores como se ha descrito en el presente documento. Es decir, las composiciones descritas generalmente son eficaces para reducir la frecuencia o alterar la quimiosensibilidad de tales células iniciadoras de tumores positivas para SEZ6 independientemente del caso particular o mezcla representada en un tumor.

5 **[0066]** En el contexto de la presente invención, las TPC son más tumorigénicas, relativamente más quiescentes y a menudo más quimiorresistentes que las células TProg (tanto ETP como LPT), NTG y las células no derivadas de TPC que se infiltran en los tumores (por ejemplo, fibroblastos/estroma, células endoteliales y hematopoyéticas) que  
 10 constituyen el volumen de un tumor. Dado que las terapias y los regímenes convencionales han sido diseñados, en gran parte, para reducir el volumen tumoral y atacar rápidamente a las células proliferantes, es probable que las TPC  
 sean más resistentes a las terapias y los regímenes convencionales que las TProg que proliferan más rápido y otras  
 poblaciones de células constitutivas del tumor. Además, las TPC suelen expresar otras características que las hacen  
 relativamente quimiorresistentes a las terapias convencionales, tales como una mayor expresión de transportadores  
 resistentes a múltiples fármacos, unos mecanismos de reparación de ADN mejorados y proteínas antiapoptóticas.  
 Estas propiedades, cada una de las cuales contribuye a la tolerancia a fármacos de TPC, constituyen una razón clave  
 15 por la que los regímenes de tratamiento oncológico estándar fracasan a la hora de garantizar el beneficio a largo plazo  
 para la mayoría de los pacientes con una neoplasia en estado avanzado; es decir, no consiguen atacar y erradicar de  
 forma adecuada las células que estimulan el crecimiento tumoral continuado y la recidiva (es decir, TPC o CSC).

**[0067]** A diferencia de muchos tratamientos de la técnica anterior, las composiciones novedosas de la presente  
 20 descripción reducen preferentemente la frecuencia de las células iniciadoras de tumores al administrarlas a un sujeto,  
 independientemente de la forma o diana específica (por ejemplo, material genético, anticuerpo de SEZ6 o construcción  
 de fusión del ligando) del modulador seleccionado. Como se ha indicado anteriormente, la reducción de la frecuencia  
 de células iniciadoras de tumores puede ser el resultado de a) la eliminación, el agotamiento, la sensibilización, el  
 25 silenciamiento o la inhibición de células iniciadoras de tumores; b) el control del crecimiento, la expansión o la recidiva  
 de células iniciadoras de tumores; c) la interrupción de la iniciación, la propagación, el mantenimiento o la proliferación  
 de células iniciadoras de tumores; o d) la alteración de cualquier otro modo de la supervivencia, la regeneración y/o la  
 metástasis de las células tumorigénicas. En algunos casos, la reducción en la frecuencia de las células iniciadoras de  
 tumores se produce como resultado de un cambio en una o más vías fisiológicas. El cambio en la vía, ya sea por  
 30 reducción o eliminación de las células iniciadoras de tumores o por modificación de su potencial (por ejemplo,  
 diferenciación inducida, alteración del nicho) o por otro tipo de interferencia en su capacidad para afectar al entorno  
 tumoral u otras células, a su vez permite un tratamiento más efectivo de trastornos asociados con SEZ6 al inhibir la  
 tumorigénesis, el mantenimiento y/o la metástasis y la recidiva del tumor.

**[0068]** Entre los procedimientos reconocidos en la técnica que se pueden utilizar para evaluar esta reducción  
 35 de la frecuencia de las células iniciadoras de tumores se encuentra el análisis de dilución limitante, ya sea *in vitro* o *in vivo*,  
 preferentemente seguido de la enumeración utilizando el modelo estadístico de la distribución de Poisson o  
 evaluando la frecuencia de eventos definitivos predefinidos tales como la capacidad para generar tumores *in vivo*.  
 Aunque el análisis de dilución limitante comprende procedimientos preferidos para calcular la reducción de la  
 frecuencia de las células iniciadoras de tumores, también se pueden utilizar otros procedimientos, menos complicados,  
 40 para determinar de forma eficaz los valores deseados, aunque con una exactitud ligeramente menor, y son totalmente  
 compatibles con las enseñanzas en el presente documento. Por lo tanto, como podrán apreciar los expertos en la  
 técnica, también es posible determinar la reducción de los valores de frecuencia utilizando procedimientos  
 inmunohistoquímicos o de citometría de flujo conocidos. En lo que respecta a todos los procedimientos mencionados  
 anteriormente, véase, por ejemplo, Dylla y col. 2008, PMID: 18560594 y Hoey y col. 2009, PMID: 19664991.

45 **[0069]** En lo que respecta al análisis de dilución limitante, la enumeración *in vitro* de la frecuencia de las células  
 iniciadoras de tumores se puede conseguir depositando células tumorales humanas fraccionadas o no fraccionadas  
 (por ejemplo, de tumores tratados y no tratados, respectivamente) en condiciones de cultivo *in vitro* que favorezcan la  
 formación de colonias. De este modo, las células formadoras de colonias se pueden enumerar mediante un simple  
 50 recuento y caracterización de las colonias, o mediante un análisis que consiste en, por ejemplo, depositar células  
 tumorales humanas en placas en diluciones en serie y otorgar a cada pocillo una puntuación positiva o negativa para  
 la formación de colonias al menos 10 días después de la colocación en las placas. Los experimentos o análisis de  
 dilución limitante *in vivo*, que generalmente son más exactos donde respecta a su capacidad para determinar la  
 frecuencia de las células iniciadoras de tumores, incluyen trasplantar células tumorales humanas, ya sean de  
 55 poblaciones de control sin tratar o tratadas, por ejemplo, en ratones inmunodeprimidos en diluciones en serie y  
 posteriormente otorgar a cada ratón una puntuación positiva o negativa para la formación de tumores al menos 60  
 días después del trasplante. La derivación de los valores de la frecuencia celular mediante el análisis de dilución  
 limitante *in vitro* o *in vivo* se realiza preferentemente aplicando el modelo estadístico de la distribución de Poisson a la  
 frecuencia conocida de eventos positivos y negativos, para proporcionar de este modo una frecuencia para los eventos  
 60 que se ajustan a la definición de un evento positivo; en este caso, la formación de colonias o tumores, respectivamente.

**[0070]** En lo que respecta a otros procedimientos compatibles con la presente invención que se pueden utilizar  
 para calcular la frecuencia de las células iniciadoras de tumores, los más comunes comprenden técnicas de citometría  
 de flujo y procedimientos de tinción inmunohistoquímica cuantificables. Aunque no son tan precisos como las técnicas  
 65 de análisis de dilución limitante descritas justo antes, estos procedimientos son mucho menos laboriosos y

proporcionan valores razonables en un plazo relativamente corto. Por lo tanto, se apreciará que un experto podrá utilizar una determinación del perfil de marcadores de la superficie celular por citometría de flujo empleando uno o más anticuerpos o reactivos que se unen a proteínas de la superficie celular reconocidas en la técnica en las cuales se sabe que las células iniciadoras de tumores están enriquecidas (por ejemplo, marcadores potencialmente compatibles como los que se exponen en la solicitud de PCT WO2012/031280) y de este modo se miden los niveles de TIC de diversas muestras. En otro procedimiento compatible adicional, un experto en la técnica podrá enumerar la frecuencia de TIC *in situ* (por ejemplo, en una sección de tejido) por inmunohistoquímica utilizando uno o más anticuerpos o reactivos que son capaces de unirse a proteínas de la superficie celular que se cree que demarcan estas células.

- 10 **[0071]** Los expertos en la técnica reconocerán que se han asociado numerosos marcadores (o su ausencia) con diversas poblaciones de células madre cancerosas y se han utilizado para aislar o caracterizar subpoblaciones de células tumorales. A este respecto, los marcadores de células madre cancerosas ejemplares comprenden OCT4, Nanog, STAT3, EPCAM, CD24, CD34, NB84, TrkA, GD2, CD133, CD20, CD56, CD29, B7H3, CD46, receptor de transferrina, JAM3, carboxipeptidasa M, ADAM9, oncostatina M, Lgr5, Lgr6, CD324, CD325, nesatina, Sox1, Bmi-1, eed, easyhl, easyh2, mf2, yy1, smarcA3, smarcA5, smarcD3, smarcE1, mlt3, FZD1, FZD2, FZD3, FZD4, FZD6, FZD7, FZD8, FZD9, FZD10, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT5A, WNT10B, WNT16, AXIN1, BCL9, MYC, (TCF4) SLC7A8, IL1RAP, TEM8, TMPRSS4, MUC16, GPRC5B, SLC6A14, SLC4A11, PPAP2C, CAV1, CAV2, PTPN3, EPHA1, EPHA2, SLC1A1, CX3CL1, ADORA2A, MPZL1, FLJ10052, C4.4A, EDG3, RARRES1, TMEPAI, PTS, CEACAM6, NID2, STEAP, ABCA3, CRIM1, IL1R1, OPN3, DAF, MUC1, MCP, CPD, NMA, ADAM9, GJA1, SLC19A2, ABCA1, PCDH7, ADCY9, SLC39A1, NPC1, ENPP1, N33, GPNMB, LY6E, CELSR1, LRP3, C20orf52, TMEPAI, FLVCR, PCDHA10, GPR54, TGFBR3, SEMA4B, PCDHB2, ABCG2, CD166, AFP, BMP-4,  $\beta$ -catenina, CD2, CD3, CD9, CD14, CD31, CD38, CD44, CD45, CD74, CD90, CXCR4, decorina, EGFR, CD105, CD64, CD16, CD16a, CD16b, GLI1, GLI2, CD49b, y CD49f. Véanse, por ejemplo, Schulenburg y col., 2010, PMID: 20185329, la Patente de Estados Unidos N.º 7.632.678 y las Patentes de Estados Unidos N.º 2007/0292414, 2008/0175870, 2010/0275280, 2010/0162416 y 2011/0020221.

**[0072]** Se apreciará además que cada uno de los marcadores mencionados anteriormente también se puede utilizar como antígeno diana secundario en el contexto de los anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos de la presente descripción.

- 30 **[0073]** De manera similar, los ejemplos no limitantes de fenotipos de la superficie celular asociados con células madre cancerosas de ciertos tipos de tumores incluyen CD44<sup>hi</sup>CD24<sup>low</sup>, ALDH<sup>+</sup>, CD133<sup>+</sup>, CD123<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>, CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup>, CD46<sup>hi</sup>CD324<sup>+</sup>CD66c<sup>-</sup>, CD133<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>CD10<sup>-</sup>CD19<sup>-</sup>, CD138<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, CD133<sup>+</sup>RC2<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup> $\alpha_2$  $\beta_1$ <sup>hi</sup>CD133<sup>+</sup>, CD44<sup>+</sup>CD24<sup>+</sup>ESA<sup>+</sup>, CD271<sup>+</sup>, ABCB5<sup>+</sup>, así como también otros fenotipos de la superficie de células madre cancerosas conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Schulenburg y col., 2010, anteriormente, Visvader y col., 2008, PMID: 18784658 y la Patente de Estados Unidos N.º 2008/0138313.

Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar fenotipos marcadores, como los que se han mencionado como ejemplos justo antes, junto con un análisis por citometría de flujo y técnicas de clasificación de células estándar para caracterizar, aislar, purificar o enriquecer células TIC y/o TPC o poblaciones de células para su análisis posterior.

- 40 Tiene interés para la presente invención el hecho de que CD46, CD324 y opcionalmente CD66c se expresen en niveles altos o de forma heterogénea en la superficie de muchas células tumorales humanas de cáncer colorrectal («CR»), de mama («BR»), de pulmón no microcítico (NSCLC), de pulmón microcítico (SCLC), de páncreas («PA»), melanoma («Mel»), de ovario («OV»), y de cabeza y cuello («HN»), independientemente de que las muestras tumorales que se analicen sean muestras del tumor primario del paciente o de tumores NTX derivados del paciente.

- 45 **[0074]** Utilizando cualquiera de los procedimientos a los que se ha hecho referencia anteriormente y marcadores seleccionados como los que se conocen en la técnica, es posible cuantificar la reducción de la frecuencia de TIC (o las TPC en la misma) proporcionada por los moduladores de SEZ6 descritos (incluidos aquellos conjugados con agentes citotóxicos) según las enseñanzas en el presente documento. En algunos casos, los compuestos de la presente descripción pueden reducir la frecuencia de TIC o TPC (mediante diversos mecanismos indicados anteriormente, que incluyen la eliminación, la diferenciación inducida, la alteración del nicho, el silenciamiento, etc.) en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 % o incluso en un 35 %. En otros casos, la reducción de la frecuencia de TIC o TPC puede ser del orden de un 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o un 65 %. En ciertos casos, los compuestos descritos pueden reducir la frecuencia de TIC o TPC en un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o incluso un 95 %. Obviamente, se apreciará que cualquier reducción de la frecuencia de TIC o TPC probablemente provocará una reducción correspondiente en la tumorigenicidad, persistencia, recidiva y agresividad de la neoplasia.

#### IV. Moduladores de SEZ6

- 60 **[0075]** En cualquier caso, la presente descripción se refiere al uso de moduladores de SEZ6, incluidos los antagonistas de SEZ6, para el diagnóstico, el teragnóstico, el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos que incluyen cualquiera de las diferentes neoplasias asociadas con SEZ6. Los moduladores descritos se pueden utilizar en solitario o junto con una amplia diversidad de compuestos anticancerosos tales como agentes quimioterapéuticos o inmunoterapéuticos (por ejemplo, anticuerpos terapéuticos) o modificadores de la respuesta biológica. En otros casos seleccionados, se pueden utilizar dos o más moduladores de SEZ6 discretos combinados para proporcionar

efectos antineoplásicos mejorados o se pueden utilizar para fabricar construcciones multiespecíficas.

**[0076]** En ciertos casos, los moduladores de SEZ6 de la presente descripción comprenderán nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, péptidos o polipéptidos. Más particularmente, los moduladores ejemplares de la descripción pueden comprender anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno o derivados de los mismos, proteínas, péptidos, glucoproteínas, glucopéptidos, glucolípidos, polisacáridos, oligosacáridos, ácidos nucleicos, construcciones antisentido, ARNip, miARN, moléculas bioorgánicas, peptidomiméticos, agentes farmacológicos y sus metabolitos, secuencias de control de la transcripción y la traducción, y similares. En ciertos casos, los moduladores comprenderán SEZ6 soluble (sSEZ6) o una forma, variante, derivado o fragmento del mismo, incluidos, por ejemplo, las construcciones de fusión de SEZ6 (por ejemplo, SEZ6-Fc, resto dirigido a SEZ6, etc.) o conjugados de SEZ6 (por ejemplo, SEZ6-PEG, agente citotóxico de SEZ6, SEZ6-brm, etc.). También se apreciará que, en otros casos, los moduladores de SEZ6 comprenden anticuerpos o fragmentos inmunorreactivos o derivados de los mismos. En realizaciones particularmente preferidas, los moduladores de la presente invención comprenderán anticuerpos neutralizantes, o derivados o fragmentos de los mismos. En otros casos, los moduladores de SEZ6 pueden comprender anticuerpos internalizantes o fragmentos de los mismos. En otras realizaciones adicionales, los moduladores de SEZ6 pueden comprender anticuerpos supresores o fragmentos de los mismos. Además, al igual que sucede con las construcciones de fusión mencionadas anteriormente, estos moduladores de tipo anticuerpo pueden estar conjugados, unidos o asociados de otro modo con agentes citotóxicos, polímeros o modificadores de la respuesta biológica (BRM) seleccionados o similares para proporcionar inmunoterapias dirigidas con diversos (y opcionalmente múltiples) mecanismos de acción. Tal como se ha indicado anteriormente, dichos anticuerpos pueden ser anticuerpos de pan-SEZ6 y asociarse con dos o más miembros de la familia SEZ6 (por ejemplo, SEZ6 y SEZ6L como se muestra en la FIG. 11A) o pueden ser anticuerpos inespecíficos que reaccionen selectivamente con una o ambas isoformas de SEZ6. En otros casos adicionales, los moduladores pueden operar a nivel genético y pueden comprender compuestos como construcciones antisentido, ARNip, miARN y similares que interactúen o se asocien con el componente genotípico de un determinante de SEZ6.

**[0077]** Se apreciará además que los moduladores de SEZ6 descritos pueden agotar, silenciar, neutralizar, eliminar o inhibir el crecimiento, la propagación o la supervivencia de células tumorales, incluidas las TPC, y/o neoplasias asociadas a través de varios mecanismos, que incluyen la agonización o antagonización de vías seleccionadas o la eliminación de células específicas dependiendo, por ejemplo, de la forma del modulador de SEZ6, cualquier carga útil o dosis asociada y el procedimiento de administración. Por lo tanto, aunque los casos preferidos descritos en el presente documento se refieren al agotamiento, la inhibición o el silenciamiento de subpoblaciones de células tumorales específicas, tales como células peritumorales de tumores, o a moduladores que interactúan con un epítipo o dominio específico, se debe hacer hincapié en que dichos casos son meramente ilustrativos y no son limitantes en ningún sentido. En cambio, tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas, la presente invención se refiere en un sentido amplio a moduladores de SEZ6 y a su uso en el tratamiento, la gestión o la profilaxis de diversos trastornos asociados con SEZ6, independientemente de cuál sea el mecanismo, la región de unión o la población de células tumorales diana en particular.

**[0078]** Independientemente de la forma del modulador seleccionado, se apreciará que el compuesto elegido puede ser de naturaleza antagonista. Como se usa en el presente documento, un «antagonista» se refiere a una molécula capaz de neutralizar, bloquear, inhibir, anular, reducir o interferir con las actividades de una diana particular o especificada (por ejemplo, SEZ6), incluida la unión de receptores a ligandos o las interacciones de enzimas con sustratos. A este respecto, se apreciará que los antagonistas de SEZ6 de la presente descripción pueden comprender cualquier ligando, polipéptido, péptido, proteína de fusión, anticuerpo o fragmento inmunológicamente activo o derivado de este que reconozca, reaccione, se una, se combine, compita, se asocie o interactúe de cualquier otro modo con la proteína SEZ6 o un fragmento de esta, y elimine, silencie, reduzca, inhiba, impida, restrinja o controle el crecimiento de células iniciadoras de tumores u otras células neoplásicas incluidas las células constitutivas del tumor o NTG. Los antagonistas compatibles pueden incluir además inhibidores de bajo peso molecular, aptámeros, construcciones antisentido, ARNip, miARN y similares, moléculas de ligando o receptor y sus derivados que reconozcan o se asocien con un determinante genotípico o fenotípico de SEZ6 para alterar de este modo sus patrones de expresión o privarle de su unión o interacción con un sustrato, receptor o ligando.

**[0079]** Como se usa en el presente documento, un antagonista se refiere a una molécula capaz de neutralizar, bloquear, inhibir, anular, reducir o interferir con las actividades de una proteína particular o especificada, incluida la unión de receptores a ligandos o las interacciones de enzimas con sustratos. Más generalmente, los antagonistas de la descripción pueden comprender anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno o derivados de los mismos, proteínas, péptidos, glucoproteínas, glucopéptidos, glucolípidos, polisacáridos, oligosacáridos, ácidos nucleicos, construcciones antisentido, ARNip, miARN, moléculas bioorgánicas, peptidomiméticos, agentes farmacológicos y sus metabolitos, secuencias de control de la transcripción y la traducción, y similares. Los antagonistas también pueden incluir inhibidores de molécula pequeña, proteínas de fusión, moléculas receptoras y derivados que se unan específicamente a la proteína de modo que la priven de su unión a su sustrato diana, variantes antagonistas de la proteína, moléculas antisentido dirigidas a la proteína, aptámeros de ARN y ribozimas contra la proteína.

**[0080]** Como se usa en el presente documento y se aplica a dos o más moléculas o compuestos, los términos



«reconoce» o «se asocia» se refieren a la reacción, unión, unión específica, combinación, interacción, conexión, ligadura, unificación, coalescencia, fusión o unión, de forma covalente o no covalente, de las moléculas, de modo que una molécula ejerce un efecto sobre la otra molécula.

- 5 **[0081]** Además, como se demuestra en los ejemplos en el presente documento (por ejemplo, véase la FIG. 11), algunos moduladores de SEZ6 humano pueden, en ciertos casos, presentar reactividad cruzada con SEZ6 de una especie que no sea humana (por ejemplo, de rata o mono cinomolgo). En otros casos, los moduladores ejemplares pueden ser específicos para una o más isoformas de SEZ6 humano y no presentarán reactividad cruzada con ortólogos de SEZ6 de otras especies. Obviamente, junto con las enseñanzas en el presente documento, dichos casos  
10 pueden comprender anticuerpos de pan-SEZ6 que se asocien con dos o más miembros de la familia SEZ6 de una única especie o anticuerpos que se asocien exclusivamente con SEZ6.

- [0082]** En cualquier caso, y como se analizará con más detalle posteriormente, los expertos en la técnica apreciarán que los moduladores descritos se pueden utilizar en una forma conjugada o no conjugada. Es decir, el  
15 modulador puede estar asociado o conjugado (por ejemplo, de forma covalente o no covalente) con compuestos farmacéuticamente activos, modificadores de la respuesta biológica, agentes anticancerosos, agentes citotóxicos o citostáticos, restos de diagnóstico o modificadores biocompatibles. A este respecto, se entenderá que dichos conjugados pueden comprender péptidos, polipéptidos, proteínas, proteínas de fusión, moléculas de ácido nucleico, moléculas pequeñas, agentes miméticos, fármacos sintéticos, moléculas inorgánicas, moléculas orgánicas y  
20 radioisótopos. Además, como se ha indicado en el presente documento, el conjugado seleccionado puede estar unido de forma covalente o no covalente con el modulador de SEZ6 en diversas proporciones molares dependiendo, al menos en parte, del procedimiento empleado para conseguir la conjugación.

#### V. Fabricación y suministro de moduladores

25

##### A. Moduladores de anticuerpo

##### 1. Introducción

- 30 **[0083]** Como se ha indicado anteriormente, los casos particularmente preferidos de la presente descripción comprenden moduladores de SEZ6 en forma de anticuerpos que se asocian preferentemente con una o más isoformas de SEZ6 (y, opcionalmente, pueden reaccionar de forma cruzada con otros miembros de la familia SEZ6). Los expertos en la técnica apreciarán la base de conocimientos debidamente desarrollada sobre anticuerpos tal como la expuesta, por ejemplo, en Abbas y col., Cellular and Molecular Immunology, 6ª ed., W.B. Saunders Company (2010) o Murphey  
35 y col., Janeway's Immunobiology, 8ª ed., Garland Science (2011).

- [0084]** Se pretende que el término «anticuerpo» abarque anticuerpos policlonales, anticuerpos multiclonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y primatizados, anticuerpos humanos, anticuerpos producidos recombinantemente, intracuerpos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos biespecíficos,  
40 anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes, anticuerpos antiidiotípicos, anticuerpos sintéticos, incluidas las muteínas y variantes de los mismos; fragmentos de anticuerpos tales como fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), FvFc monocatenarios, Fv monocatenarios; y derivados de los mismos, incluidas las fusiones de Fc y otras modificaciones, y cualquier otra molécula inmunológicamente activa, siempre que exhiban la actividad biológica deseada (es decir, asociación o unión al antígeno). Asimismo, el término comprende además todas las clases de anticuerpos (es decir,  
45 IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM) y todos los isótopos (es decir, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2), así como también sus variaciones a menos que el contexto dicte lo contrario. Los dominios constantes de la cadena pesada que corresponden a las diferentes clases de anticuerpos se indican con la letra griega minúscula  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ , y  $\mu$ , respectivamente. Las cadenas ligeras de los anticuerpos de cualquier especie de vertebrado se pueden asignar a uno de dos tipos claramente diferentes, denominados kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ ), basándose en las secuencias de aminoácidos  
50 de sus dominios constantes.

- [0085]** Aunque todos estos anticuerpos estén contemplados por el alcance de la presente invención, en el presente documento se analizarán en cierto detalle realizaciones preferidas que comprenden la clase de inmunoglobulina IgG únicamente a efectos ilustrativos.

55

- [0086]** Como se conoce bien, los dominios de variable tanto de las porciones de cadena ligera ( $V_L$ ) como pesada ( $V_H$ ) determinan el reconocimiento y la especificidad antigénicos, y los dominios constantes de la cadena ligera ( $C_L$ ) y la cadena pesada ( $C_H1$ ,  $C_H2$  o  $C_H3$ ) confieren y regulan propiedades biológicas importantes tales como la secreción, la movilidad transplacentaria, la semivida en circulación, la unión al complemento, y similares.

60

- [0087]** La región «variable» incluye sitios hipervariables que se manifiestan en tres segmentos denominados habitualmente regiones determinantes de la complementariedad (CDR), tanto en los dominios variables de la cadena ligera como de la cadena pesada. Las porciones más altamente conservadas de los dominios variables que flanquean las CDR se denominan regiones de marco (FR). Por ejemplo, en los anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG)  
65 monoméricos de origen natural, las seis CDR presentes en cada brazo de «Y» son secuencias cortas de aminoácidos

no contiguas que están situadas específicamente para formar el sitio de unión al antígeno cuando el anticuerpo adopta su configuración tridimensional en un entorno acuoso. Por lo tanto, cada anticuerpo IgG de origen natural comprende dos sitios de unión idénticos próximos al extremo amino de cada brazo de Y.

5 **[0088]** Se apreciará que un experto en la técnica podrá identificar fácilmente la posición de las CDR utilizando técnicas estándar. Los expertos en la técnica también estarán familiarizados con el sistema de numeración que se describe en Kabat y col. (1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.). A este respecto, Kabat y col. definieron un sistema de numeración para secuencias de dominios variables que se puede aplicar a cualquier anticuerpo. Un experto en la técnica puede asignar inequívocamente este sistema de «numeración de Kabat» a cualquier secuencia de dominio variable, sin recurrir a ningún dato experimental aparte de la propia secuencia. A menos que se especifique de otro modo, las referencias a la numeración de posiciones de residuos aminoácidos específicas en un anticuerpo se ajustan al sistema de numeración de Kabat.

15 **[0089]** Por lo tanto, según Kabat, en  $V_H$ , los residuos 31-35 comprenden CDR1, los residuos 50-65 constituyen CDR2, y 95-102 comprenden CDR3, mientras que en  $V_L$ , los residuos 24-34 son CDR1, 50-56 comprenden CDR2, y 89-97 constituyen CDR3. Para el contexto, en una  $V_H$ , FR1 corresponde al dominio de la región variable que incorpora los aminoácidos 1-30; FR2 corresponde al dominio de la región variable que incorpora los aminoácidos 36-49; FR3 corresponde al dominio de la región variable que incorpora los aminoácidos 66-94, y FR4 corresponde al dominio de la región variable de los aminoácidos 103 al final de la región variable. Las FR para la cadena ligera están separadas de forma similar por cada una de las CDR de la región variable de cadena ligera.

25 **[0090]** Cabe destacar que las CDR varían considerablemente de un anticuerpo a otro (y por definición no exhibirán homología con las secuencias consenso de Kabat). Además, la identidad de ciertos residuos individuales en cualquier número de sitio de Kabat puede variar de una cadena de anticuerpo a otra debido a la divergencia alélica o entre especies. Se expone una numeración alternativa en Chothia y col., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) y MacCallum y col., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), aunque, al igual que en Kabat, los límites de las FR están separados por los extremos CDR respectivos como se ha descrito anteriormente. Véase también Chothia y col., Nature 342, págs. 877-883 (1989) y S. Dubel, ed., Handbook of Therapeutic Antibodies, 3ª ed., WILEY-VCH Verlag GmbH and Co. (2007), donde las definiciones incluyen la superposición o subconjuntos de residuos aminoácidos cuando se comparan entre sí.

30 **[0091]** Los residuos aminoácidos que comprenden las regiones de unión o CDR según se definen en cada una de las referencias citadas anteriormente se exponen a efectos comparativos a continuación.

Definiciones de CDR

	Kabat <sup>1</sup>	Chothia <sup>2</sup>	MacCallum <sup>3</sup>
V <sub>H</sub> CDR1	31-35	26-32	30-35
V <sub>H</sub> CDR2	50-65	50-58	47-58
V <sub>H</sub> CDR3	95-102	95-102	93-101
V <sub>L</sub> CDR1	24-34	23-34	30-36
V <sub>L</sub> CDR2	50-56	50-56	46-55
V <sub>L</sub> CDR3	89-97	89-97	89-96
<sup>1</sup> La numeración de los residuos se ajusta a la nomenclatura de Kabat y col., anteriormente			
<sup>2</sup> La numeración de los residuos se ajusta a la nomenclatura de Chothia y col., anteriormente			
<sup>3</sup> La numeración de los residuos se ajusta a la nomenclatura de MacCallum y col., anteriormente			

**[0092]** En el contexto de la presente descripción, se apreciará que cualquiera de las CDR de las cadenas pesada y ligera descritas derivadas de las secuencias de aminoácidos de la región variable murina expuestas en la FIG. 10A o la FIG. 10B se puede combinar o reorganizar para proporcionar anticuerpos anti-SEZ6 (por ejemplo, anti-hSEZ6 humanizados, con injertos de CDR o quiméricos) optimizados según las presentes enseñanzas. Es decir, una o más de las CDR derivadas de las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera expuestas en la FIG. 10A (SEQ ID NO: 20 - 168, números pares) o las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada expuestas en la FIG. 10B (SEQ ID NO: 21 - 169, números impares) se pueden incorporar en un modulador de SEZ6 y, en casos particularmente preferidos, en un anticuerpo con injertos de CDR o humanizado que se asocia inmuno-específicamente con una o más isoformas de SEZ6. También se exponen ejemplos de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 170-192, números pares) y pesada (SEQ ID NO: 171-193, números impares y 194-199) de dichos moduladores humanizados en las FIGS. 10A y 10B.

**[0093]** Cabe destacar que hSC17.200vL1 (SEQ ID NO: 192) es una variante de la construcción de cadena ligera humanizada hSC17.200 (SEQ ID NO: 190), hSC17.155vH1 - vH6 (SEQ ID NO: 193-198) son variantes de la construcción de cadena pesada hSC.155 (SEQ ID NO: 184) que se deriva de SC17.90 (SEQ ID NO: 127) y que hSC161vH1 (SEQ ID NO: 199) es una variante de la construcción de cadena pesada hSC17.161 (SEQ ID NO: 189). Como se analizará con más detalle posteriormente, estas variantes se construyeron y se evaluaron para optimizar una o más propiedades bioquímicas del anticuerpo parental.

**[0094]** Estas secuencias de aminoácidos novedosas consideradas conjuntamente representan setenta y cinco moduladores murinos y once humanizados ilustrativos (junto con las variantes descritas) según la presente descripción. Además, las secuencias de ácido nucleico correspondientes de cada uno de los setenta y cinco moduladores murinos y los once moduladores humanizados ilustrativos y variantes de los mismos que se exponen en las FIGS. 10A y 10B se incluyen en la lista de secuencias de la presente solicitud (SEQ ID NO: 220 - 399).

**[0095]** En las FIGS. 10A y 10B, las CDR anotadas se definen utilizando la numeración de Chothia. Sin embargo, como se analiza y se demuestra más adelante en el Ejemplo 8, un experto en la técnica podría definir, identificar, derivar y/o enumerar fácilmente las CDR como se define en Kabat y col., Chothia y col. o MacCallum y col. para cada secuencia respectiva de cadenas ligera y pesada expuesta en la FIG. 10A o la FIG. 10B. Por consiguiente, cada una de las CDR en cuestión y los anticuerpos que comprenden las CDR definidas mediante todas estas nomenclaturas se incluyen expresamente dentro del alcance de la presente descripción. En un sentido más amplio, los términos «residuo de aminoácidos de CDR de la región variable» o más simplemente «CDR» incluye los aminoácidos en una CDR identificados utilizando cualquier procedimiento de base estructural o secuencial como se ha expuesto anteriormente.

## 2. Generación de moduladores de anticuerpo

### a. Anticuerpos policlonales

**[0096]** La producción de anticuerpos policlonales en diversos animales huésped, incluidos conejos, ratones, ratas, etc., es muy conocida en la técnica. En algunos casos, se obtiene suero que contiene anticuerpos anti-SEZ6 policlonales desangrando o sacrificando al animal. El suero se puede utilizar con fines de investigación en la forma obtenida del animal o, como alternativa, los anticuerpos anti-SEZ6 se pueden purificar parcial o completamente para proporcionar fracciones de inmunoglobulina o preparados de anticuerpo homogéneos.

**[0097]** Resumiendo, el animal seleccionado se inmuniza con un inmunógeno de SEZ6 (por ejemplo, SEZ6 soluble o sSEZ6) que puede comprender, por ejemplo, isoformas, dominios y/o péptidos seleccionados, o células vivas o preparados celulares que expresan SEZ6 o fragmentos inmunorreactivos del mismo. Los adyuvantes conocidos en la técnica que se pueden utilizar para aumentar la respuesta inmunitaria, dependiendo de la especie inoculada, incluyen, pero sin limitación, Freund (completo e incompleto), geles minerales tales como hidróxido de aluminio, sustancias tensioactivas tales como lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones oleosas, hemocianinas de lapa californiana, dinitrofenol y adyuvantes humanos potencialmente útiles tales como BCG (bacilo

de Calmette-Guerin) y *Corynebacterium parvum*. Dichos adyuvantes pueden proteger al antígeno contra la dispersión rápida al secuestrarlo en una reserva local, o pueden contener sustancias que estimulan al huésped para que secreta factores que son quimiotácticos para los macrófagos y otros componentes del sistema inmunitario. Preferentemente, el programa de inmunización incluirá dos o más administraciones del inmunógeno seleccionado repartidas a lo largo de un periodo predeterminado.

**[0098]** La secuencia de aminoácidos de una proteína SEZ6 como la que se muestra en las FIGS. 1C o 1D se puede analizar con el fin de seleccionar regiones específicas de la proteína SEZ6 para generar anticuerpos. Por ejemplo, se utilizan análisis de la hidrofobicidad e hidrofiliidad de una secuencia de aminoácidos de SEZ6 para identificar regiones hidrófilas en la estructura de SEZ6. Se pueden identificar fácilmente regiones de una proteína SEZ6 que presenten una estructura inmunogénica, así como también otras regiones y dominios, utilizando otros procedimientos diferentes conocidos en la técnica, tales como el análisis de Chou-Fasman, Garnier-Robson, Kyte-Doolittle, Eisenberg, Karplus-Schultz o Jameson-Wolf. Se pueden generar perfiles de flexibilidad media utilizando el procedimiento de Bhaskaran R., Ponnuswamy P. K., 1988, Int. J. Pept. Protein Res. 32:242-255. Se pueden generar perfiles de giro beta utilizando el procedimiento de Deleage, G., Roux B., 1987, Protein Engineering 1:289-294. Por lo tanto, cada región, dominio o motivo de SEZ6 identificado mediante cualquiera de estos programas o procedimientos queda contemplado por el alcance de la presente descripción y se puede aislar o modificar para proporcionar inmunógenos que originen moduladores que comprendan las propiedades deseadas. Los procedimientos preferidos para generar anticuerpos de SEZ6 se ilustran adicionalmente mediante los Ejemplos que se proporcionan en el presente documento. Los procedimientos para preparar una proteína o polipéptido para su uso como un inmunógeno son muy conocidos en la técnica. También se conocen en la técnica procedimientos para preparar conjugados inmunogénicos de una proteína con un vehículo, tal como BSA, KLH u otra proteína portadora. En algunas circunstancias, se utiliza una conjugación directa donde se emplean, por ejemplo, reactivos de carbodiimida; en otros casos, los reactivos de unión son eficaces. La administración de un inmunógeno de SEZ6 se lleva a cabo normalmente por inyección durante un periodo adecuado y utilizando un adyuvante adecuado, como consta en la técnica. Durante el programa de inmunización, se pueden obtener titulaciones de anticuerpos, como se describe más adelante en los Ejemplos, para determinar la idoneidad de la formación de anticuerpos.

#### b. Anticuerpos monoclonales

**[0099]** Además, la descripción contempla el uso de anticuerpos monoclonales. Como se conoce en la técnica, el término «anticuerpo monoclonal» (o mAb) se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos salvo por posibles mutaciones (por ejemplo, mutaciones naturales) que puedan estar presentes en cantidades minoritarias. En ciertos casos, tal anticuerpo monoclonal incluye un anticuerpo que comprende una secuencia polipeptídica que se une o asocia con un antígeno, donde la secuencia polipeptídica de unión al antígeno se ha obtenido mediante un proceso que incluye la selección de una única secuencia polipeptídica de unión a la diana entre una pluralidad de secuencias polipeptídicas.

**[0100]** Más generalmente, y como se ilustra en el Ejemplo 6 en el presente documento, se pueden preparar anticuerpos monoclonales utilizando una gran diversidad de técnicas conocidas en la materia, incluyendo hibridoma, técnicas recombinantes, tecnologías de presentación en fago, animales transgénicos (por ejemplo, un XenoMouse®) o alguna combinación de las mismas. Por ejemplo, se pueden producir anticuerpos monoclonales utilizando hibridoma, y técnicas bioquímicas y de ingeniería genética reconocidas en la técnica, tal como se describe más detalladamente en An, Zhigiang (ed.) *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*, John Wiley and Sons, 1ª ed. 2009; Shire et. al. (eds.) *Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing*, Springer Science + Business Media LLC, 1ª ed. 2010; Harlow y col., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª ed. 1988; Hammerling, y col., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981).

**[0101]** Debe entenderse que una secuencia de unión seleccionada se puede alterar adicionalmente, por ejemplo, para mejorar la afinidad por la diana, para humanizar la secuencia de unión a la diana, para mejorar su producción en cultivos celulares, para reducir su inmunogenicidad *in vivo*, para crear un anticuerpo multiespecífico, etc., y que un anticuerpo que comprenda la secuencia de unión a la diana alterada también es un anticuerpo de esta invención.

#### c. Anticuerpos quiméricos

**[0102]** En otra realización, el anticuerpo de la invención puede comprender anticuerpos quiméricos derivados de segmentos proteicos unidos covalentemente procedentes de al menos dos especies o tipos de anticuerpos diferentes. Como se conoce en la técnica, el término anticuerpos «quiméricos» se refiere a construcciones donde una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homologa a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpos particular, mientras que el resto de la cadena o cadenas son idénticas u homologas a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpos, así como también fragmentos de tales

anticuerpos, siempre que exhiban la actividad biológica deseada (Patente de Estados Unidos N.º 4.816.567; Morrison y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)).

**[0103]** En una realización, un anticuerpo quimérico según las enseñanzas en el presente documento puede comprender secuencias de aminoácidos de  $V_H$  y  $V_L$  murinas, y regiones constantes derivadas de fuentes humanas. En otras realizaciones compatibles, un anticuerpo quimérico de la presente invención puede comprender un anticuerpo humanizado como se describe a continuación. En otra realización, el anticuerpo denominado «anticuerpo con injertos de CDR» comprende una o más CDR de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpos particular, mientras que el resto de la cadena o cadenas del anticuerpo son idénticas u homólogas a una secuencia correspondiente en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpos. Para el uso en seres humanos, se pueden injertar CDR de roedor seleccionadas en un anticuerpo humano, reemplazando una o más de las regiones variables o CDR naturales del anticuerpo humano. Estas construcciones generalmente presentan las ventajas de que proporcionan funciones moduladoras máximas (por ejemplo, CDC (citotoxicidad dependiente del complemento), ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), etc.) a la vez que reducen respuestas inmunitarias al anticuerpo no deseadas en el sujeto.

#### d. Anticuerpos humanizados

**[0104]** Un anticuerpo «humanizado» es similar al anticuerpo con injertos de CDR. Como se usa en el presente documento, las formas «humanizadas» de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de una o más inmunoglobulinas no humanas. En un caso, un anticuerpo humanizado es una inmunoglobulina humana (anticuerpo receptor o aceptor) donde se reemplazan residuos de una CDR del receptor por residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante), tal como un ratón, rata, conejo o primate no humano, con la especificidad, afinidad y/o capacidad deseadas. En ciertos casos preferidos, se reemplazan residuos en una o más FR en el dominio variable de la inmunoglobulina humana por residuos no humanos correspondientes del anticuerpo donante para ayudar a mantener la configuración tridimensional adecuada de la o las CDR injertadas y de este modo mejorar la afinidad. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante para, por ejemplo, refinar aún más el comportamiento del anticuerpo.

**[0105]** El injerto de CDR y los anticuerpos humanizados se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N.º 6.180.370 y 5.693.762. El anticuerpo humanizado opcionalmente también puede comprender al menos una porción de un Fc de inmunoglobulina, normalmente el de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, véase, por ejemplo, Jones y col., Nature 321:522-525 (1986); y las Patentes de Estados Unidos N.º 6.982.321 y 7.087.409. Otro procedimiento adicional se denomina «humaneering» que se describe, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 2005/0008625. Adicionalmente, un anticuerpo no humano también se puede modificar por delección específica de epítomos de linfocitos T humanos o «desinmunización» mediante los procedimientos descritos en WO 98/52976 y WO 00/34317.

**[0106]** Los anticuerpos humanizados también se pueden biomodificar utilizando técnicas comunes de biología molecular, tales como el aislamiento, la manipulación y la expresión de secuencias de ácido nucleico que codifican todas o parte de las regiones variables de inmunoglobulina de al menos una de entre una cadena pesada o ligera. Además de las fuentes de dicho ácido nucleico indicadas anteriormente, se dispone de secuencias de la línea germinal humana como las descritas, por ejemplo, en Tomlinson, I. A. y col. (1992) J. Mol. Biol. 227:776-798; Cook, G. P. y col. (1995) Immunol. Today 16: 237-242; Chothia, D. y col. (1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; y Tomlinson y col. (1995) EMBO J 14:4628-4638. El directorio V-BASE (VBASE2 - Retter y col., Nucleic Acid Res. 33: 671-674, 2005) proporciona un catálogo exhaustivo de secuencias de la región variable de inmunoglobulina humana (compilado por Tomlinson, I. A. y col. MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, RU). También se pueden utilizar FR humanas consenso, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 6.300.064.

**[0107]** En realizaciones seleccionadas y como se detalla más adelante en el Ejemplo 8, al menos un 60 %, 65 %, 70 %, 75 % u 80 % de los residuos de aminoácidos de la región variable de cadena pesada o ligera de los anticuerpos humanizados corresponderá a los residuos de las secuencias de CDR y FR del receptor. En otros casos, al menos un 85 % o un 90 % de los residuos de la región variable de los anticuerpos humanizados corresponderá a los residuos de las secuencias de CDR y FR del receptor. En un caso más preferido, más de un 95 % de los residuos de la región variable de los anticuerpos humanizados corresponderá a los residuos de las secuencias de CDR y FR del receptor.

#### e. Anticuerpos humanos

**[0108]** En otra realización, los anticuerpos pueden comprender anticuerpos completamente humanos. El término «anticuerpo humano» se refiere a un anticuerpo que posee una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de un anticuerpo producido por un ser humano y/o se ha preparado utilizando cualquiera de las técnicas de producción de anticuerpos humanos.

**[0109]** Los anticuerpos humanos se pueden producir utilizando diversas técnicas conocidas en la técnica. Una técnica es la presentación en fago, en la cual se sintetiza una biblioteca de anticuerpos (preferentemente humanos) en fagos, se criba la colección con el antígeno de interés o una porción de unión al anticuerpo del mismo, y se aísla el fago que se une al antígeno, a partir del cual se pueden obtener los fragmentos inmunorreactivos. Los procedimientos para preparar y cribar tales bibliotecas se conocen muy bien en la técnica y los kits para generar las colecciones de presentación en fagos se pueden adquirir de proveedores comerciales (por ejemplo, Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, catálogo n.º 27-9400-01; y el kit de presentación en fago Stratagene SurfZAP™, catálogo n.º 240612). También existen otros procedimientos y reactivos que se pueden utilizar para generar y cribar bibliotecas de presentación de anticuerpos (véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 5.223.409; las Publicaciones PCT N.º WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; y Barbas y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7978-7982 (1991)).

**[0110]** En un caso, los anticuerpos humanos recombinantes se pueden aislar cribando una colección de anticuerpos combinatoria recombinante preparada como se ha indicado anteriormente. En un caso, la biblioteca es una biblioteca de scFv de presentación en fagos, generada utilizando ADNc de V<sub>L</sub> y V<sub>H</sub> humanas preparados a partir de ARNm aislado de linfocitos B.

**[0111]** Los anticuerpos producidos por bibliotecas sin tratar (ya sean naturales o sintéticas) pueden tener una afinidad moderada ( $K_a$  de aproximadamente  $10^6$  a  $10^7$  M<sup>-1</sup>), pero la maduración de la afinidad también se puede simular *in vitro* por construcción y reselección a partir de colecciones secundarias como las descritas en la técnica. Por ejemplo, se puede introducir una mutación al azar *in vitro* utilizando la polimerasa propensa a errores (descrita en Leung y col., Technique, 1: 11-15 (1989)). Adicionalmente, la maduración de la afinidad se puede llevar a cabo mutando al azar una o más CDR, por ejemplo, utilizando PCR con cebadores portadores de una secuencia aleatoria que abarque la CDR de interés, en clones de Fv individuales seleccionados y cribándolos para obtener los clones con mayor afinidad. El documento WO 9607754 describe un procedimiento para inducir la mutagénesis en una CDR de una cadena ligera de inmunoglobulina para crear una biblioteca de genes de cadena ligera. Otra estrategia eficaz consiste en recombinar los dominios V<sub>H</sub> o V<sub>L</sub> seleccionados mediante presentación en fagos con repertorios de variantes de dominios V naturales obtenidos a partir de donantes no inmunizados y cribarlos para obtener los de mayor afinidad en varias rondas de retransposición de las cadenas tal como se describe en Marks y col., Biotechnol., 10: 779-783 (1992). Esta técnica permite la producción de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos con una constante de disociación  $K_D$  ( $K_{disociación}/K_{asociación}$ ) de aproximadamente  $10^{-9}$  M o inferior.

**[0112]** En otros casos, se pueden emplear procedimientos similares utilizando colecciones que comprenden células eucariotas (por ejemplo, levaduras) que expresan pares de unión en su superficie. Véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 7.700.302 y la Patente de Estados Unidos N.º 12/404.059. En un caso, el anticuerpo humano se selecciona a partir de una fagoteca, donde la fagoteca expresa anticuerpos humanos (Vaughan y col. Nature Biotechnology 14:309-314 (1996); Sheets y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:6157-6162 (1998). En otros casos, se pueden aislar pares de unión humanos a partir de bibliotecas de anticuerpos combinatorias generadas en células eucariotas tales como levaduras. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 7.700.302. Dichas técnicas permiten convenientemente cribar un número elevado de moduladores potenciales y proporcionar una manipulación relativamente sencilla de secuencias potenciales (por ejemplo, por maduración de la afinidad o transposición recombinante).

**[0113]** También se pueden producir anticuerpos humanos mediante la introducción de locus de inmunoglobulina humana en animales transgénicos, por ejemplo, ratones donde se han desactivado parcial o completamente los genes de inmunoglobulina endógenos y se han introducido genes de inmunoglobulina humana. Al ser estimulados, se observa la producción de anticuerpos humanos, que se asemeja mucho a la observada en los seres humanos en todos los aspectos, incluidos la reordenación de los genes, el ensamblaje y el repertorio de los anticuerpos. Esta estrategia se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N.º 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; 5.661.016, y las Patentes de Estados Unidos N.º 6.075.181 y 6.150.584 con respecto a la tecnología XenoMouse®; y Lonberg y Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995). Como alternativa, el anticuerpo humano se puede preparar mediante la inmortalización de linfocitos B humanos produciendo un anticuerpo dirigido contra un antígeno diana (tales linfocitos B se pueden recuperar a partir de un individuo que padece un trastorno neoplásico o que puede haber sido inmunizado *in vitro*). Véanse, por ejemplo, Cole y col., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, pág. 77 (1985); Boerner y col., J. Immunol, 147 (1):86-95 (1991); y la Patente de Estados Unidos N.º 5.750.373.

### 3. Procesamiento adicional

**[0114]** Independientemente de cómo se obtengan, las células productoras de moduladores (por ejemplo, hibridomas, colonias de levaduras, etc.) se pueden seleccionar, clonar y después cribar para obtener unas características deseables, que incluyen, por ejemplo, un crecimiento robusto, una alta producción de anticuerpos y, como se indica con más detalle posteriormente, unas características deseables para un anticuerpo. Los hibridomas se pueden expandir *in vivo* en animales singénicos, en animales que carecen de sistema inmunitario, por ejemplo, ratones atímicos, o en un cultivo celular *in vitro*. Los expertos en la técnica estarán muy familiarizados con los

procedimientos para seleccionar, clonar y expandir hibridomas y/o colonias, cada uno de los cuales produce una especie de anticuerpo discreta.

## B. Producción de moduladores recombinantes

5

### 1. Introducción

**[0115]** Una vez perfeccionada la fuente, se puede aislar y secuenciar fácilmente el ADN que codifica los moduladores de SEZ6 deseados utilizando procedimientos convencionales (por ejemplo, utilizando sondas oligonucleotídicas que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican las cadenas pesada y ligera de anticuerpos). Las células de hibridoma aisladas y subclonadas (o colonias derivadas de levaduras o fagos) pueden servir como fuente preferida del ADN si el modulador es un anticuerpo. Si se desea, el ácido nucleico se puede manipular adicionalmente tal como se describe en el presente documento para crear agentes que incluyen proteínas de fusión, o anticuerpos quiméricos, humanizados o completamente humanos. Más particularmente, el ADN aislado (que puede estar modificado) se puede utilizar para clonar secuencias de regiones constantes y variables para la fabricación de anticuerpos.

**[0116]** Por consiguiente, en casos ejemplares, se pueden producir anticuerpos de forma recombinante, utilizando procedimientos convencionales (tales como los que se exponen en Al-Rubeai; An, y Shire y col. todos anteriormente, y Sambrook J. & Russell D. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000); Ausubel y col., Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, John & Sons, Inc. (2002)) en los cuales las células de hibridoma aisladas y subclonadas (colonias derivadas de levaduras o fagos) sirven como fuente preferida de moléculas de ácido nucleico.

25

**[0117]** El término «molécula de ácido nucleico», como se usa en el presente documento, pretende incluir moléculas de ADN y moléculas de ARN y variantes artificiales de las mismas (por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos), ya sean monocatenarios o bicatenarios. Los ácidos nucleicos pueden codificar una o ambas cadenas de un anticuerpo de la invención, o un fragmento o derivado de los mismos. Las moléculas de ácido nucleico de la descripción también incluyen suficientes polinucleótidos para su uso como sondas de hibridación, cebadores de PCR o cebadores de secuenciación con el fin de identificar, analizar, mutar o amplificar un polinucleótido que codifica un polipéptido; ácidos nucleicos antisentido para inhibir la expresión de un polinucleótido, así como también secuencias complementarias. Los ácidos nucleicos pueden tener cualquier longitud. Por ejemplo, pueden tener una longitud de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1.000, 1.500, 3.000, 5.000 o más nucleótidos, y/o pueden comprender una o más secuencias adicionales, por ejemplo, secuencias reguladoras, y/o formar parte de un ácido nucleico más grande, por ejemplo, un vector. Se apreciará que dichas secuencias de ácido nucleico se pueden manipular adicionalmente para crear moduladores que incluyen anticuerpos quiméricos, humanizados o completamente humanos. Más particularmente, las moléculas de ácido nucleico aislado (que pueden estar modificadas) se puede utilizar para clonar secuencias de regiones constantes y variables para la fabricación de anticuerpos como se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 7.709.611.

**[0118]** El término «ácido nucleico aislado» significa que el ácido nucleico (i) se amplificó *in vitro*, por ejemplo, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), (ii) se produjo de forma recombinante por clonación, (iii) se purificó, por ejemplo, por escisión y fraccionamiento electroforético en gel o (iv) se sintetizó, por ejemplo, mediante una síntesis química. Un ácido nucleico aislado es un ácido nucleico que se puede manipular mediante técnicas de ADN recombinante.

**[0119]** Independientemente de que la fuente del ácido nucleico que codifica la porción inmunorreactiva deseada del anticuerpo se obtenga o derive de una tecnología de presentación en fagos, colecciones de levaduras, tecnología basada en hibridomas o sintéticamente, se debe entender que la presente invención abarca las moléculas de ácido nucleico y las secuencias que codifican los anticuerpos, o los fragmentos de unión al antígeno o derivados de los mismos. Además, la presente invención se refiere a vectores y células huésped que comprenden dichas moléculas de ácido nucleico.

### 2. Hibridación e identidad de secuencia

**[0120]** Como se ha indicado, la descripción proporciona además ácidos nucleicos que se hibridan con otros ácidos nucleicos en condiciones de hibridación particulares. Más específicamente, la descripción abarca moléculas de ácido nucleico que se hibridan en condiciones de hibridación de rigurosidad moderada o alta (por ejemplo, como se define más adelante) con las moléculas de ácido nucleico de la invención. Los procedimientos para hibridar ácidos nucleicos son muy conocidos en la técnica. Como ya se sabe, unas condiciones de hibridación de rigurosidad moderada comprenden una solución de prelavado que contiene 5x cloruro sódico/citrato sódico (SSC), 0,5 % de SDS, EDTA 1,0 mM (pH 8,0), tampón de hibridación de aproximadamente un 50 % de formamida, 6xSSC, y una temperatura de hibridación de 55 °C (u otras soluciones de hibridación similares, tales como una que contenga aproximadamente un 50 % de formamida, con una temperatura de hibridación de 42 °C) y condiciones de lavado de 60 °C, en 0,5xSSC,

0,1 % de SDS. A efectos comparativos, la hibridación en condiciones de rigurosidad alta comprende el lavado con 6xSSC a 45 °C, seguido de uno o más lavados en 0,1xSSC, 0,2 % de SDS a 68 °C. Además, un experto en la técnica puede manipular las condiciones de hibridación y/o lavado para aumentar o reducir la rigurosidad de la hibridación, de modo que los ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que son al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o un 99 % de identidad entre sí típicamente se siguen hibridando entre sí.

**[0121]** La descripción también incluye moléculas de ácido nucleico que son «sustancialmente idénticas» a las moléculas de ácido nucleico descritas. En un caso, el término sustancialmente idéntica con respecto a una secuencia de ácido nucleico significa que se puede interpretar como una secuencia de moléculas de ácido nucleico que presentan al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 % o un 90 % de identidad de secuencia. En otros casos, las moléculas de ácido nucleico presentan una identidad secuencial de un 95 % o un 98 % respecto a la secuencia de ácido nucleico de referencia.

**[0122]** Los parámetros básicos que afectan a la elección de las condiciones de hibridación y las pautas para diseñar condiciones adecuadas se exponen, por ejemplo, en Sambrook, Fritsch, y Maniatis (1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., capítulos 9 y 11; y *Current Protocols in Molecular Biology*, 1995, Ausubel y col., eds., John Wiley & Sons, Inc., secciones 2.10 y 6.3-6.4), y un experto en la técnica las podrá determinar fácilmente basándose en, por ejemplo, la longitud y/o la composición de bases del ácido nucleico.

**[0123]** La similitud secuencial entre polipéptidos, que también se denomina identidad secuencial, se mide normalmente utilizando un software para el análisis de secuencias. El software para el análisis de proteínas empareja secuencias similares utilizando mediciones de la similitud asignada a diversas sustituciones, delecciones y otras modificaciones, incluidas las sustituciones aminoacídicas conservadoras. Por ejemplo, la herramienta para el análisis de secuencias GCG (Accelrys Software Inc.) contiene programas, tales como «GAP» y «BEST-FIT», que se pueden utilizar con parámetros preestablecidos para determinar la homología secuencial o identidad secuencial entre polipéptidos relacionados estrechamente, tales como polipéptidos homólogos de especies de organismos diferentes o entre una proteína de tipo silvestre y una de sus muteínas. (Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1 o Durbin y Al., *Biological Sequence Analysis: Probabilistic models of proteins and nucleic acids*, Cambridge Press (1998)).

**[0124]** También se pueden comparar secuencias polipeptídicas utilizando FASTA con parámetros preestablecidos o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos y el porcentaje de identidad secuencial de las regiones de la mejor superposición entre las secuencias de referencia y de examen (Pearson (2000), anteriormente). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la descripción con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de organismos diferentes es el programa informático BLAST, especialmente blastp o tblastn, utilizando parámetros preestablecidos. Véase, por ejemplo, Altschul y col. (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403 410 y Altschul y col. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389 402.

**[0125]** A este respecto, la descripción también incluye moléculas de ácido nucleico que codifican polipéptidos que son «sustancialmente idénticos» con respecto a una secuencia polipeptídica de la región variable de un anticuerpo (por ejemplo, ya sea la región variable de cadena ligera o pesada del donante, la región variable de cadena ligera o pesada del aceptor o la construcción humanizada resultante). Como se aplica a dichos polipéptidos, el término «identidad sustancial» o «sustancialmente idénticos» significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean de forma óptima, tal como por medio de los programas GAP o BEST-FIT utilizando penalizaciones por hueco preestablecidas, comparten al menos un 60 % o 65 % de identidad de secuencia, preferentemente al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 85 % o un 90 % de identidad de secuencia, incluso más preferentemente al menos un 93 %, 95 %, 98 % o un 99 % de identidad de secuencia. Preferentemente, las posiciones de los residuos que no son idénticas difieren en sustituciones aminoacídicas conservadoras. Una «sustitución aminoacídica conservadora» es aquella donde un residuo aminoacídico se sustituye por otro residuo aminoacídico que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución aminoacídica conservadora no modificará de forma sustancial las propiedades funcionales de una proteína. En los casos donde dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí en sustituciones conservadoras, el porcentaje de identidad secuencial o el grado de similitud se puede ajustar al alza para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución.

### 3. Expresión

**[0126]** Los diferentes procesos de la expresión recombinante, es decir, la producción de ARN o de ARN y proteína/péptido, se conocen bien como se expone, por ejemplo, en Berger y Kimmel, *Guide to Molecular Cloning Techniques*, *Methods in Enzymology* volume 152 Academic Press, Inc., San Diego, Calif.; Sambrook y col., *Molecular Cloning-A Laboratory Manual* (3ª Ed.), Vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y., (2000); y *Current Protocols in Molecular Biology*, F. M. Ausubel y col., eds., *Current Protocols*, una colaboración empresarial entre Greene Publishing Associates, Inc. y John Wiley & Sons, Inc., (en suplementos a lo largo de 2006).

**[0127]** Ciertos términos de interés incluyen «secuencia de control de la expresión» que comprende promotores,



sitios de unión al ribosoma, potenciadores y otros elementos de control que regulan la transcripción de un gen o la traducción de ARNm. Como se sabe con certeza, un «promotor» o una «región promotora» se refiere a una secuencia de ácido nucleico que está situada generalmente aguas arriba (5') con respecto a la secuencia de ácido nucleico que se está expresando y controla la expresión de la secuencia al proporcionar un sitio de reconocimiento y unión para la ARN-polimerasa.

**[0128]** Los promotores ejemplares que son compatibles según la invención incluyen promotores para la polimerasa SP6, T3 y T7, el promotor de ARN U6 humano, el promotor de CMV y promotores híbridos artificiales de los mismos (por ejemplo, CMV) donde una o varias partes se fusionan con una o varias partes de promotores de genes de otras proteínas celulares tales como, por ejemplo, GAPDH (gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa) humana, y que incluyen o no uno o más intrones adicionales.

**[0129]** En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico puede estar presente en un vector, cuando proceda con un promotor, que controle la expresión del ácido nucleico. El término «vector» ya conocido comprende cualquier vehículo intermediario para un ácido nucleico que permite, por ejemplo, introducir el ácido nucleico en células procariotas y/o eucariotas y, cuando proceda, integrarlo en un genoma. Los procedimientos de transformación de células de mamífero son muy conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 4.399.216, 4.912.040, 4.740.461, y 4.959.455. Los vectores pueden incluir una secuencia de nucleótidos que codifique un anticuerpo de la descripción (por ejemplo, un anticuerpo entero, una cadena pesada o ligera de un anticuerpo, una V<sub>H</sub> o V<sub>L</sub> de un anticuerpo, o una porción de los mismos, o una CDR de cadena pesada o ligera, un Fv monocatenario, o fragmentos o variantes del mismo), ligada operativamente a un promotor (véanse, por ejemplo, la publicación PCT WO 86/05807; la publicación PCT WO 89/01036; y la patente de Estados Unidos N.º 5.122.464).

**[0130]** Se comercializan una diversidad de sistemas vectoriales de expresión en el huésped, y muchos son compatibles con las enseñanzas en el presente documento y se pueden utilizar para expresar los moduladores de la invención. Dichos sistemas incluyen, pero sin limitación, microorganismos tales como bacterias (por ejemplo, E. coli, B. subtilis, streptomyces) transformadas con ADN bacteriófago recombinante, vectores de expresión de ADN plasmídico o ADN cosmídico que contienen secuencias que codifican moduladores; levadura (por ejemplo, Saccharomyces, Pichia) transfectada con vectores de expresión de levadura recombinantes que contienen secuencias que codifican moduladores; sistemas de células de insectos infectados con vectores de expresión víricos recombinantes (por ejemplo, baculovirus) que contienen secuencias que codifican moduladores; sistemas de células vegetales (por ejemplo, Nicotiana, Arabidopsis, lentejas de agua, maíz, trigo, patata, etc.) infectados con vectores de expresión víricos recombinantes (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor; virus del mosaico del tabaco) o transfectados con vectores de expresión plasmídicos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contienen secuencias que codifican moduladores; o sistemas de células de mamífero (por ejemplo, células COS, CHO, BHK, 293, 3T3, etc.) que albergan construcciones de expresión recombinantes que contienen promotores derivados del genoma de células de mamífero (por ejemplo, promotor de metalotioneína) o de virus de mamífero (por ejemplo, el promotor tardío de adenovirus; el promotor 7.5K del virus vaccinia).

**[0131]** Como se usa en el presente documento, el término «célula huésped» incluye cualquier tipo de sistema celular que se puede modificar para que genere los polipéptidos y las moléculas de unión al antígeno de la presente descripción. En una realización, la célula huésped se modifica para permitir la producción de una molécula de unión al antígeno con glucofórmulas modificadas. En un caso preferido, la molécula de unión al antígeno o la variante de la molécula de unión al antígeno es un anticuerpo, un fragmento de un anticuerpo o una proteína de fusión. En ciertas realizaciones, las células huésped han sido manipuladas adicionalmente para que expresen niveles más elevados de uno o más polipéptidos con actividad N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnT11). Las células huésped compatibles incluyen células cultivadas, por ejemplo, células cultivadas de mamífero, tales como células CHO, células BHK, células NSO, células SP2/0, células de mieloma YO, células de mieloma de ratón P3X63, células PER, células PER.C6 o células de hibridoma, células de levadura, células de insecto y células vegetales, por nombrar solo algunas, pero también las células comprendidas en un animal transgénico, planta transgénica, o planta cultivada o tejido animal.

**[0132]** Para la producción a largo plazo y de alto rendimiento de proteínas recombinantes se prefiere la expresión estable. Por consiguiente, se pueden modificar genéticamente líneas celulares que expresan de forma estable el modulador seleccionado utilizando técnicas estándar reconocidas en la técnica. En vez de utilizar vectores de expresión que contienen orígenes de replicación víricos, las células huésped se pueden transformar con ADN controlado por elementos para el control de la expresión adecuados (por ejemplo, promotor, potenciador, secuencias, terminadores de la transcripción, sitios de poliadenilación, etc.) y un marcador seleccionable. Se puede utilizar cualquiera de los sistemas de selección conocidos en la técnica, incluido el sistema de expresión del gen de la glutamina-sintetasa (el sistema GS) que proporciona una estrategia eficiente para incrementar la expresión en ciertas condiciones. El sistema GS se describe en su totalidad o en parte en relación con las patentes EP 0 216 846, 0 256 055, 0 323 997 y 0 338 841 y las Patentes de Estados Unidos N.º 5.591.639 y 5.879.936. Otro sistema de expresión preferido, el kit Freedom™ CHO-S comercializado por Life Technologies (número de catálogo A13696-01), también facilita el desarrollo de líneas celulares estables que se pueden utilizar para producir moduladores.

**[0133]** Dichos sistemas de expresión en el huésped representan vehículos a través de los cuales se pueden

producir las secuencias codificantes de interés y posteriormente purificarlas, pero también representan células que, cuando se transforman o transfectan con las secuencias codificantes de nucleótidos adecuadas, pueden expresar una molécula de la invención *in situ*. La célula huésped se puede cotransfectar con dos vectores de expresión de la descripción, por ejemplo, donde el primer vector codifica un polipéptido derivado de la cadena pesada y el segundo vector codifica un polipéptido derivado de cadena ligera.

**[0134]** Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona células huésped recombinantes que permiten la expresión de anticuerpos o porciones de los mismos. Los anticuerpos producidos mediante la expresión en tales células huésped recombinantes se denominan en el presente documento anticuerpos recombinantes. La presente invención también proporciona células descendientes de dichas células huésped y anticuerpos producidos por las mismas.

#### C. Síntesis química

**[0135]** Además, los moduladores se pueden sintetizar químicamente utilizando técnicas conocidas en la técnica (por ejemplo, véanse Creighton, 1983, *Proteins: Structures and Molecular Principles*, W.H. Freeman & Co., N.Y., y Hunkapiller, M., y col., 1984, *Nature* 310:105-111). Es más, si se desea, se pueden introducir aminoácidos no clásicos o análogos de aminoácidos químicos (tales como isómeros D de los aminoácidos comunes, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico, ácido 4-aminobutírico y similares) como una sustitución o una adición en una secuencia polipeptídica

#### D. Sistemas transgénicos

**[0136]** En otros casos, los moduladores se pueden producir transgénicamente mediante la generación de un mamífero o una planta que sea transgénico para moléculas recombinantes tales como las secuencias de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina, y que produzca los compuestos deseados en una forma recuperable. Esto incluye, por ejemplo, la producción de moduladores proteicos (por ejemplo, anticuerpos) en leche de cabras, vacas u otros mamíferos, y su recuperación a partir de la leche. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.827.690, 5.756.687, 5.750.172, y 5.741.957. En algunos casos, los animales transgénicos no humanos que comprenden loci de inmunoglobulina humana se inmunizan para producir anticuerpos.

**[0137]** Otras técnicas transgénicas se exponen en Hogan y col., *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual* 2ª ed., Cold Spring Harbor Press (1999); Jackson y col., *Mouse Genetics and Transgenics: A Practical Approach*, Oxford University Press (2000); y Pinkert, *Transgenic Animal Technology: A Laboratory Handbook*, Academic Press (1999) y la Patente de Estados Unidos N.º 6.417.429. En algunos casos, los animales no humanos son ratones, ratas, ovejas, cerdos, cabras, ganado o caballos, y el producto deseado se produce en su sangre, leche, orina, saliva, lágrimas, mucosidad y otros fluidos corporales a partir de los cuales se puede obtener fácilmente utilizando técnicas de purificación reconocidas en la técnica.

**[0138]** Otros sistemas de producción compatibles incluyen procedimientos para crear anticuerpos en plantas tales como los que se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N.º 6.046.037 y 5.959.177.

#### E. Aislamiento/Purificación

**[0139]** Una vez se ha producido un modulador de la invención por expresión recombinante o cualquier otra de las técnicas descritas, este se puede purificar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la purificación de inmunoglobulinas o proteínas. A este respecto, el modulador se puede «aislar» lo que significa que se ha identificado y separado y/o recuperado a partir de un componente de su entorno natural. Los componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían con los usos terapéuticos o de diagnóstico para el polipéptido y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteicos o no proteicos. Los moduladores aislados incluyen un modulador *in situ* dentro de células recombinantes ya que al menos un componente del entorno natural del polipéptido no estará presente.

**[0140]** Si la molécula deseada se produce intracelularmente, como primera etapa, los desechos particulados, ya sean células huésped o fragmentos lisados, se pueden eliminar, por ejemplo, por centrifugación o ultrafiltración. Cuando el modulador se secreta al medio, el sobrenadante de tales sistemas de expresión generalmente se concentra primero utilizando un filtro de concentración de proteínas disponible comercialmente, por ejemplo, una unidad de ultrafiltración Amicon o Pellicon (Millipore Corp.). Una vez que se eliminan los contaminantes insolubles, la preparación del modulador se puede purificar adicionalmente utilizando técnicas estándar tales como, por ejemplo, cromatografía en hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis y cromatografía de afinidad, siendo la cromatografía de afinidad de interés particular. A este respecto, la proteína A se puede utilizar para purificar anticuerpos que se basan en las cadenas pesadas de IgG1, IgG2 o IgG4 humana (Lindmark, y col., *J Immunol Meth* 62:1 (1983)), mientras que la proteína G se recomienda para todos los isotipos de ratón y para la IgG3 humana (Guss y col., *EMBO J* 5:1567 (1986)). También se dispone de otras técnicas para la purificación de proteínas, tales como el fraccionamiento en una columna de intercambio iónico, la precipitación en etanol, HPLC en fase inversa, la cromatografía en sílice, la cromatografía en

heparina, la cromatografía de sefarosa en una resina de intercambio aniónico o catiónico (tal como una columna de ácido poliaspártico), el cromatofoco, SDS-PAGE y la precipitación en sulfato de amonio, dependiendo del anticuerpo que se desee recuperar. En casos particularmente preferidos, los moduladores de la presente descripción se purificarán, al menos en parte, utilizando cromatografía de afinidad con Proteína A o Proteína G.

5

## VI. Fragmentos y derivados de los moduladores de SEZ6

**[0141]** Independientemente de la metodología de generación y producción que se seleccione, los moduladores de la presente descripción reaccionarán, se unirán, se combinarán, formarán complejos, se conectarán, se enlazarán, se adherirán, interaccionarán o se asociarán de otro modo con un determinante diana (por ejemplo, antígeno) y de este modo proporcionarán los resultados deseados. Cuando el modulador comprende un anticuerpo o un fragmento, construcción o derivado del mismo, dichas asociaciones pueden ser a través de uno o más «sitios de unión» o «componentes de unión» expresados en el anticuerpo, donde un sitio de unión comprende una región de un polipéptido que es responsable de la unión selectiva a una molécula o antígeno diana de interés. Los dominios de unión comprenden al menos un sitio de unión (por ejemplo, un anticuerpo IgG intacto tendrá dos dominios de unión y dos sitios de unión). Los dominios de unión ejemplares incluyen un dominio variable de un anticuerpo, un dominio de unión al receptor de un ligando, un dominio de unión al ligando de un receptor o un dominio enzimático.

### A. Anticuerpos

20

**[0142]** Como se ha apreciado anteriormente, el término «anticuerpo» pretende incluir, al menos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos con injertos de CDR, anticuerpos humanizados y primatizados, anticuerpos humanos, anticuerpos producidos recombinantemente, intracuerpos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes, anticuerpos antiidiotípicos, así como también anticuerpos sintéticos.

25

### B. Fragmentos

**[0143]** Independientemente del modulador (por ejemplo, quimérico, humanizado, etc.) que se seleccione para poner en práctica la invención, se apreciará que los fragmentos inmunorreactivos del mismo se pueden utilizar según las enseñanzas en el presente documento. Un «fragmento de anticuerpo» comprende al menos una porción de un anticuerpo intacto. Como se usa en el presente documento, el término «fragmento» de una molécula de anticuerpo incluye fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos, y el término «fragmento de unión al antígeno» se refiere a un fragmento polipeptídico de una inmunoglobulina o anticuerpo que se une o reacciona inmuno-específicamente con un antígeno o determinante inmunogénico seleccionado del mismo, o compite con el anticuerpo intacto del cual se derivan los fragmentos por la unión específica al antígeno.

35

**[0144]** Los fragmentos ilustrativos incluyen:  $V_L$ ,  $V_H$ , scFv, fragmento F(ab')<sub>2</sub>, fragmento Fab, fragmento Fd, fragmento Fv, fragmentos de un anticuerpo con un dominio único, diacuerpos, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo monocatenarias y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de un anticuerpo. Además, un fragmento activo comprende una porción del anticuerpo que conserva su capacidad para interaccionar con el antígeno/sustratos o receptores y modificarlos de una forma similar a la de un anticuerpo intacto (aunque quizás de una forma menos eficiente).

40

**[0145]** En otras realizaciones, un fragmento de anticuerpo es aquel que comprende la región Fc y aquel que conserva al menos una de las funciones biológicas asociadas normalmente con la región Fc cuando está presente en un anticuerpo intacto, tal como la unión a FcRn, la modulación de la semivida del anticuerpo, la función ADCC y la unión al complemento. En una realización, un fragmento de anticuerpo es un anticuerpo monovalente que tiene una semivida *in vivo* sustancialmente similar a la de un anticuerpo intacto. Por ejemplo, tal fragmento de anticuerpo puede comprender un brazo de unión al antígeno enlazado a una secuencia de Fc capaz de conferir estabilidad *in vivo* al fragmento.

50

**[0146]** Como reconocerán los expertos en la técnica, se pueden obtener fragmentos por tratamiento químico o enzimático (tal como papaína o pepsina) de un anticuerpo intacto o entero o una cadena de anticuerpo, o por medios recombinantes. Véase, por ejemplo, Fundamental Immunology, W. E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1999), para consultar una descripción más detallada de los fragmentos de anticuerpo.

55

### C. Derivados

**[0147]** La descripción incluye además derivados de moduladores inmunorreactivos y moléculas de unión al antígeno que comprenden una o más modificaciones.

60

#### 1. Anticuerpos multivalentes

**[0148]** En una realización, los moduladores de la invención pueden ser monovalentes o multivalentes (por

65

ejemplo, bivalentes, trivalentes, etc.). Como se usa en el presente documento, el término «valencia» se refiere al número de sitios de unión a diana potenciales asociados con un anticuerpo. Cada sitio de unión a la diana se une específicamente a una molécula diana o posición o locus específico en una molécula diana. Cuando un anticuerpo es monovalente, cada sitio de unión de la molécula se unirá específicamente a una única posición o epítipo antigénico.

5 Cuando un anticuerpo comprende más de un sitio de unión a la diana (multivalente), cada sitio de unión a la diana se puede unir específicamente a moléculas idénticas o diferentes (por ejemplo, se puede unir a ligandos diferentes o antígenos diferentes, o epítipos o posiciones diferentes en el mismo antígeno). Véanse, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 2009/0130105. En cada caso, al menos uno de los sitios de unión comprenderá un epítipo, motivo o dominio asociado con una isoforma de SEZ6.

10

**[0149]** En una realización, los moduladores son anticuerpos biespecíficos donde las dos cadenas tienen especificidades diferentes, como se describe en Millstein y col., 1983, *Nature*, 305:537-539. Otras realizaciones incluyen anticuerpos con especificidades adicionales tales como anticuerpos triespecíficos. Otras construcciones multiespecíficas compatibles más sofisticadas y procedimientos para su fabricación se exponen en la Patente de Estados Unidos N.º 2009/0155255, así como el documento WO 94/04690; Suresh y col., 1986, *Methods in Enzymology*, 121:210; y el documento WO96/27011.

15

**[0150]** Como se ha indicado anteriormente, los anticuerpos multivalentes se pueden unir inmuno-específicamente a epítipos diferentes de la molécula diana deseada o se pueden unir inmuno-específicamente tanto a la molécula diana como también a un epítipo heterólogo, tal como un material de soporte sólido o polipéptido heterólogo. Aunque las realizaciones preferidas de los anticuerpos anti-SEZ6 se unen solamente a dos antígenos (es decir, anticuerpos biespecíficos), la presente invención también abarca anticuerpos con especificidades adicionales tales como anticuerpos triespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos también incluyen anticuerpos reticulados o «heteroconjugados». Por ejemplo, uno de los anticuerpos en el heteroconjugado se puede acoplar a avidina, el otro a biotina. Dichos anticuerpos se han propuesto, por ejemplo, para dirigir células del sistema inmunitario a células no deseadas (Patente de Estados Unidos N.º 4.676.980), y para el tratamiento de la infección por VIH (documentos WO 91/00360, WO 92/200373, y EP 03089). Los anticuerpos heteroconjugados se pueden preparar utilizando cualesquiera procedimientos de reticulación convenientes. Los agentes reticulantes adecuados se conocen bien en la técnica, y se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 4.676.980, junto con múltiples técnicas de reticulación.

30

**[0151]** En otras realizaciones más, los dominios variables de un anticuerpo con las especificidades de unión deseadas (sitios que combinan anticuerpo-antígeno) se fusionan con secuencias de un dominio constante de inmunoglobulina, tales como un dominio constante de la cadena pesada de inmunoglobulina que comprende al menos parte de las regiones bisagra, CH2, y/o CH3, utilizando procedimientos con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

35

## 2. Modificaciones de la región Fc

**[0152]** Además de las diversas modificaciones, sustituciones, adiciones o deleciones de la región variable o de unión de los moduladores descritos (por ejemplo, Fc-SEZ6 o anticuerpos anti-SEZ6) expuestas anteriormente, los expertos en la técnica apreciarán que los casos seccionados de la presente descripción también pueden comprender sustituciones o modificaciones de la región constante (es decir, la región Fc). Más particularmente, se contempla que los moduladores de SEZ6 de la invención pueden contener, entre otros, una o más sustituciones, mutaciones y/o modificaciones de residuos aminoácidos adicionales que den como resultado un compuesto con características preferidas que incluyen, pero sin limitación: propiedades farmacocinéticas alteradas, una semivida sérica mayor, una afinidad de unión mayor, una inmunogenicidad reducida, una producción mayor, una unión alterada del ligando de Fc a un receptor Fc (FcR), una actividad «ADCC» (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) o «CDC» (citotoxicidad dependiente del complemento) mayor o menor, una glucosilación alterada y/o enlaces disulfuro y una especificidad de unión modificada. A este respecto, se apreciará que estas variantes de Fc se puedan utilizar convenientemente para mejorar las propiedades antineoplásicas efectivas de los moduladores descritas.

50

**[0153]** Con este fin, ciertas realizaciones de la invención pueden comprender sustituciones o modificaciones de la región Fc, por ejemplo, la adición de uno o más residuos aminoácidos, sustituciones, mutaciones y/o modificaciones para producir un compuesto con funciones efectoras de Fc mejoradas o preferidas. Por ejemplo, los cambios en los residuos aminoácidos que participan en la interacción entre el dominio Fc y un receptor Fc (por ejemplo, FcγRI, FcγRIIA y B, FcγRIII y FcRn) pueden conducir a una citotoxicidad mayor y/o propiedades farmacocinéticas alteradas, tales como una semivida sérica mayor (véase, por ejemplo, Ravetch y Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991); Capel y col., *Immunomethods* 4:25-34 (1994); y de Haas y col., *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)).

60

**[0154]** En realizaciones seleccionadas, se pueden generar anticuerpos con semividas *in vivo* mayores mediante la modificación (por ejemplo, sustitución, delección o adición) de residuos aminoácidos identificados como participantes en la interacción entre el dominio Fc y el receptor FcRn (véanse, por ejemplo, Publicaciones Internacionales N.º WO 97/34631; WO 04/029207; Patente de Estados Unidos N.º 6.737.056 y la Patente de Estados Unidos N.º 2003/0190311. En lo que respecta a tales realizaciones, las variantes de Fc pueden proporcionar semividas

65

en un mamífero, preferentemente un ser humano, superiores a 5 días, superiores a 10 días, superiores a 15 días, preferentemente superiores a 20 días, superiores a 25 días, superiores a 30 días, superiores a 35 días, superiores a 40 días, superiores a 45 días, superiores a 2 meses, superiores a 3 meses, superiores a 4 meses o superiores a 5 meses. El aumento de la semivida da como resultado una titulación sérica mayor que reduce así la frecuencia de la administración de los anticuerpos y/o reduce la concentración de los anticuerpos que se ha de administrar. La unión a FcRn humano *in vivo* y la semivida sérica de los polipéptidos de unión de alta afinidad a FcRn humano se pueden evaluar, por ejemplo, en ratones transgénicos o líneas celulares humanas transfectadas que expresan FcRn humano, o en primates a los cuales se les administran los polipéptidos con una variante de la región Fc. El documento WO 2000/42072 describe variantes de anticuerpo con una unión mayor o menor a FcRn. Véase además, por ejemplo, Shields y col. J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001).

**[0155]** En otras realizaciones, las alteraciones de Fc pueden conducir a una actividad ADCC o CDC mayor o menor. Como se conoce en la técnica, CDC se refiere a la lisis de una célula diana en presencia del complemento, y ADCC se refiere a una forma de citotoxicidad donde la Ig secretada unida a FcR presente en ciertas células citotóxicas (por ejemplo, células asesinas naturales, neutrófilos y macrófagos) permite a estas células efectoras citotóxicas unirse específicamente a una célula diana portadora de antígeno y posteriormente destruir la célula diana con citotoxinas. En el contexto de la presente invención, las variantes de anticuerpo se proporcionan con una afinidad por la unión a FcR «alterada», la cual es una unión mayor o menor en comparación con un anticuerpo original o sin modificar o con un anticuerpo que comprende una secuencia de FcR nativa. Dichas variantes que presentan una unión menor pueden poseer una unión baja o inapreciable, por ejemplo, una unión de un 0-20 % al FcR en comparación con una secuencia nativa, por ejemplo, según se determina mediante técnicas muy conocidas en la técnica. En otras realizaciones, la variante exhibirá una mayor unión en comparación con el dominio Fc de inmunoglobulina nativa. Se apreciará que estos tipos de variantes de Fc se puedan utilizar convenientemente para mejorar las propiedades antineoplásicas efectivas de los anticuerpos descritos. En otras realizaciones más, tales alteraciones conducen a una mayor afinidad de unión, una inmunogenicidad menor, una producción mayor, una glucosilación alterada y/o puentes disulfuro (por ejemplo, para sitios de conjugación), una especificidad de unión modificada, una fagocitosis mayor; y/o la regulación descendente de los receptores de la superficie celular (por ejemplo, receptor de linfocitos B; BCR), etc.

### 3. Glucosilación alterada

**[0156]** Aún otras realizaciones comprenden una o más glucoformas modificadas, es decir, un modulador de SEZ6 que comprende un patrón de glucosilación alterado o una composición de carbohidratos alterada que está enlazado covalentemente a la proteína (por ejemplo, en el dominio Fc). Véase, por ejemplo, Shields, R. L. y col. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740. Las glucoformas modificadas pueden ser útiles para diversos propósitos que incluyen, pero sin limitación, el aumento o la reducción de la función efectora, el aumento de la afinidad del modulador por una diana o el fomento de la producción del modulador. En ciertas realizaciones donde se desea reducir la función efectora, la molécula se puede modificar para que exprese una forma no glucosilada. Las sustituciones que pueden provocar la eliminación de uno o más sitios de glucosilación del marco de la región variable para suprimir de este modo la glucosilación en el sitio son muy conocidas (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N.º 5.714.350 y 6.350.861). En cambio, se pueden impartir mejores funciones efectoras o una unión mejorada a la molécula que contiene Fc añadiendo por ingeniería genética uno o más sitios de glucosilación adicionales.

**[0157]** Otras realizaciones incluyen una variante de Fc que tiene una composición de glucosilación alterada, tal como un anticuerpo hipofucosilado que contiene cantidades reducidas de residuos fucosílicos o un anticuerpo que tiene unas estructuras GlcNAc bisectrices mayores. Se ha demostrado que dichos patrones de glucosilación alterados aumentan la capacidad de ADCC de los anticuerpos. Se pueden generar glucoformas modificadas mediante cualquier procedimiento con el que esté familiarizado un experto en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de cepas de expresión variantes o modificadas, mediante la coexpresión con una o más enzimas (por ejemplo, N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnT11)), mediante la expresión de una molécula que comprende una región Fc en diversos organismos o líneas celulares de diversos organismos, o mediante la modificación de uno o más carbohidratos después de que la molécula que comprende la región Fc se haya expresado (véase, por ejemplo, el documento WO 2012/117002).

### 4. Procesamiento adicional

**[0158]** Los moduladores se pueden modificar diferencialmente durante o después de la producción, por ejemplo, por glucosilación, acetilación, fosforilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores/bloqueadores conocidos, escisión proteolítica, ligadura a una molécula de anticuerpo u otro ligando celular, etc. Se puede llevar a cabo cualquiera de entre numerosas modificaciones químicas mediante técnicas conocidas que incluyen, pero sin limitación, la escisión química específica por bromuro de cianógeno, tripsina, quimotripsina, papaína, proteasa V8, NaBH<sub>4</sub>, acetilación, formilación, oxidación, reducción, síntesis metabólica en presencia de tunicamicina, etc.

**[0159]** Diversas modificaciones postraduccionales que la invención también abarca incluyen, por ejemplo, cadenas carbohidrato unidas a través de N o unidas a través de O, el procesamiento de extremos N-terminales o C-

terminales, la unión de restos químicos al esqueleto aminoacídico, modificaciones químicas de cadenas carbohidrato unidas a través de N o unidas a través de O y la adición o delección de un residuo de metionina N-terminal como resultado de la expresión de células huésped procariotas. Además, los moduladores también se pueden modificar con un marcador detectable, tal como un marcador enzimático, fluorescente, radioisotópico o de afinidad para permitir la

## VII. Características de los moduladores

**[0160]** Independientemente del modo de obtención o de las formas mencionadas anteriormente que el modulador adquiera, diversos casos de los moduladores descritos pueden exhibir ciertas características. En casos seleccionados, se pueden seleccionar, clonar y cribar posteriormente células productoras de anticuerpos (por ejemplo, hibridomas o colonias de levaduras) para obtener unas propiedades favorables que incluyen, por ejemplo, un crecimiento robusto, una alta producción de moduladores y, como se analiza con más detalle posteriormente, unas características deseables para un modulador. En otros casos, se pueden conferir o modificar las características del modulador seleccionando un antígeno particular (por ejemplo, una isoforma de SEZ6 específica o un fragmento de esta) o un fragmento inmunorreactivo del antígeno diana para su inoculación en el animal. En otros casos adicionales, los moduladores seleccionados se pueden modificar como se ha descrito anteriormente para mejorar o refinar sus características inmunoquímicas tales como la afinidad o propiedades farmacocinéticas.

### 20 A. Moduladores neutralizantes

**[0161]** En ciertas realizaciones, los moduladores comprenderán anticuerpos «neutralizantes», o derivados o fragmentos de los mismos. Es decir, la presente invención puede comprender moléculas de anticuerpo que se unen a dominios, motivos o epítopos específicos, y que son capaces de bloquear, reducir o inhibir la actividad biológica de SEZ6. Más generalmente, la expresión «anticuerpo neutralizante» se refiere a un anticuerpo que se une o interacciona con una molécula o ligando diana, y evita que la molécula diana se una o asocie con una entidad de unión, tal como un receptor o sustrato, y de este modo se interrumpe una respuesta biológica que de lo contrario provocaría la interacción de las moléculas.

**[0162]** Se apreciará que se pueden utilizar ensayos de unión competitiva conocidos en la técnica para evaluar la unión y la especificidad de un anticuerpo o fragmento o derivado inmunológicamente funcional del mismo. Con respecto a la presente invención, se entenderá que un anticuerpo o fragmento inhibe o reduce la unión de SEZ6 a una entidad de unión o sustrato (por ejemplo, un ligando neurotrófico) cuando un exceso de anticuerpo reduzca la cantidad de entidad de unión unida a SEZ6 al menos aproximadamente un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o más según se mide, por ejemplo, mediante la actividad del ligando neurotrófico afectado o en un ensayo de unión competitiva *in vitro*. En el caso de los anticuerpos para SEZ6, por ejemplo, un anticuerpo neutralizante o antagonista preferentemente alterará la actividad del ligando al menos aproximadamente un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 99 % o más. Se apreciará que esta actividad modificada se puede medir directamente utilizando técnicas reconocidas en la técnica o se puede medir por el impacto que la actividad alterada ejerce posteriormente (por ejemplo, oncogénesis, supervivencia celular o activación de la vía).

### B. Moduladores internalizantes

**[0163]** Aunque existen pruebas que indican que SEZ6 o isoformas seleccionadas del mismo pueden estar presentes en una forma soluble, es probable que al menos parte de SEZ6 permanezca asociada con la superficie celular, lo que permite la internalización de los moduladores descritos. Por consiguiente, los anticuerpos anti-SEZ6 de la presente invención pueden ser internalizados, al menos en cierto grado, por células que expresen SEZ6. Por ejemplo, un anticuerpo anti-SEZ6 que se una a SEZ6 en la superficie de una célula iniciadora de tumores podrá ser internalizado por la célula iniciadora de tumores. En casos particularmente preferidos, dichos anticuerpos anti-SEZ6 se pueden conjugar o asociar con agentes anticancerosos tales como restos citotóxicos que destruyen la célula al internalizarlos. En realizaciones particularmente preferidas, el modulador comprenderá un conjugado anticuerpo internalizante-fármaco.

**[0164]** Como se usa en el presente documento, un modulador que se «internaliza» es aquel que es captado (junto con cualquier carga útil) por la célula al unirse a un antígeno o receptor asociado. Como se apreciará, el modulador internalizante puede comprender, en casos preferidos, un anticuerpo que incluya fragmentos de anticuerpo y derivados del mismo, así como también conjugados de anticuerpo. La internalización puede tener lugar *in vitro* o *in vivo*. Para las aplicaciones terapéuticas, la internalización tendrá lugar preferentemente *in vivo* en un sujeto que lo necesite. El número de moléculas de anticuerpo internalizadas puede ser suficiente o adecuado para destruir una célula que expresa antígeno, especialmente una célula madre cancerosa que expresa antígeno. Dependiendo de la potencia del anticuerpo o el conjugado de anticuerpo, en algunos casos, la captación de una única molécula de anticuerpo en la célula es suficiente para destruir la célula diana a la cual se une el anticuerpo. Por ejemplo, ciertas toxinas son tan sumamente potentes que la internalización de unas pocas moléculas de la toxina conjugada con el anticuerpo es suficiente para destruir la célula tumoral. El hecho de que un anticuerpo se internalice al unirse a una

célula de mamífero se puede determinar mediante diversos ensayos, incluidos los que se describen más adelante en los Ejemplos (por ejemplo, los Ejemplos 15, 17 y 18). También se describen procedimientos para detectar si un anticuerpo se internaliza en una célula en la Patente de Estados Unidos N.º 7.619.068.

#### 5 C. Moduladores supresores

**[0165]** En otras realizaciones, los anticuerpos comprenderán anticuerpos supresores, o derivados o fragmentos de los mismos. El término anticuerpo «supresor» se refiere a un anticuerpo que se une o asocia preferentemente con un antígeno en o cerca de la superficie celular, e induce, fomenta o provoca la muerte o la eliminación de la célula (por ejemplo, por CDC, ADCC o introducción de un agente citotóxico). En algunos casos, los anticuerpos supresores seleccionados estarán asociados o conjugados con un agente citotóxico.

**[0166]** Preferentemente, un anticuerpo supresor será capaz de suprimir, incapacitar, eliminar o destruir al menos un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 % o un 99 % de las células tumorigénicas con SEZ6 en una población de células definidas. En algunos casos, la población de células puede comprender células perpetuantes de tumores enriquecidas, seccionadas, purificadas o aisladas. En otros casos, la población de células puede comprender muestras tumorales enteras o extractos tumorales heterogéneos que comprenden células perpetuantes de tumores. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar técnicas bioquímicas estándar como las que se describen más adelante en los Ejemplos (por ejemplo, los Ejemplos 14 y 15) para monitorizar y cuantificar el agotamiento de células tumorigénicas o células perpetuantes de tumores según las enseñanzas en el presente documento.

#### D. Clasificación en secciones y unión a epítopos

**[0167]** Se apreciará además que los moduladores de anticuerpo anti-SEZ6 descritos se asociarán o se unirán a epítopos discretos o determinantes inmunogénicos presentados por la diana seccionada o un fragmento de la misma. En ciertas realizaciones, los epítopos o determinantes inmunogénicos incluyen agrupaciones químicamente tensioactivas de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcares, grupos fosforilo o grupos sulfonilo y, en ciertas realizaciones, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas y/o características de carga específicas. Por lo tanto, el término «epítipo», tal como se utiliza en el presente documento, incluye cualquier determinante proteico capaz de unirse específicamente a un receptor de linfocitos T o inmunoglobulina, o que interacciona de otro modo con una molécula. En ciertas realizaciones, se dice que un anticuerpo se une específicamente (o se une o reacciona inmuno-específicamente) con un antígeno cuando reconoce preferencialmente su antígeno diana en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas. En realizaciones preferidas, se dice que un anticuerpo se une específicamente a un antígeno cuando la constante de disociación en equilibrio ( $K_D$ ) es inferior o igual a  $10^{-6}$  M, o inferior o igual a  $10^{-7}$  M, más preferentemente cuando la constante de disociación en equilibrio es inferior o igual a  $10^{-8}$  M e incluso más preferentemente cuando la constante de disociación es inferior o igual a  $10^{-9}$  M.

**[0168]** Más directamente, el término «epítipo» se utiliza con su sentido bioquímico común y se refiere a una porción de un antígeno diana que puede ser reconocida por un modulador de tipo anticuerpo particular y a la que este se une específicamente. Cuando el antígeno es un polipéptido, tal como SEZ6, se pueden formar epítopos generalmente a partir de tanto aminoácidos contiguos como aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por el plegamiento terciario de una proteína («epítopos conformacionales»). En dichos epítopos conformacionales, los puntos de interacción se encuentran entre residuos aminoácídicos en la proteína que están separados linealmente unos de otros. Los epítopos formados a partir de aminoácidos contiguos (denominados a veces epítopos «lineales» o «contiguos») normalmente se retienen al desnaturalizarse la proteína, mientras que los epítopos formados por el plegamiento terciario normalmente se pierden al desnaturalizarse la proteína. En cualquier caso, un epítipo de un anticuerpo típicamente incluye al menos 3 y más habitualmente al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una única conformación espacial.

**[0169]** A este respecto, se apreciará que, en ciertos casos, un epítipo se puede asociar con una o más regiones, dominios o motivos de la proteína SEZ6 o residir en estos (por ejemplo, los aminoácidos 1-906 de la isoforma 1). Como se indica más detalladamente en el presente documento, la región extracelular de la proteína SEZ6 comprende una serie de dominios generalmente reconocidos que incluyen cinco dominios Sushi y dos dominios CUB junto con un dominio N-terminal. A los efectos de la presente descripción, el término «dominio» se utilizará según su significado generalmente aceptado y se entenderá que se refiere a una entidad estructural conservada definible o identificable dentro de una proteína que exhibe un contenido estructural secundario característico. En muchos casos, los dominios homólogos con funciones comunes presentarán usualmente similitudes secuenciales y se pueden encontrar en diversas proteínas disparejas (por ejemplo, existe constancia de la presencia de dominios Sushi en un gran número de proteínas diferentes). De forma similar, el término «motivo» reconocido en la técnica se utilizará según su significado habitual y se referirá en general a una región conservada corta de una proteína constituida normalmente por de diez a veinte residuos aminoácídicos contiguos. Como se analiza a lo largo del documento, los casos seleccionados comprenden moduladores que se asocian o unen a un epítipo dentro de regiones, dominios o motivos específicos de SEZ6.

**[0170]** En cualquier caso, una vez que se determina un epítipo deseado en un antígeno, se pueden generar anticuerpos para el epítipo, por ejemplo, por inmunización con un péptido que comprenda el epítipo utilizando técnicas que se describen en la presente invención. Como alternativa, durante el proceso de descubrimiento, la generación y la caracterización de anticuerpos pueden dilucidar información sobre epítipos deseables situados en dominios o motivos específicos. A partir de esta información, se puede entonces cribar anticuerpos competitivamente para la unión al mismo epítipo. Una estrategia para conseguir esto consiste en realizar estudios de competición para encontrar anticuerpos que se unan competitivamente uno respecto al otro, es decir, los anticuerpos compiten por la unión al antígeno. En el documento WO 03/48731 se describe un proceso de alto rendimiento para la clasificación en secciones de los anticuerpos en función de su competición cruzada. A continuación, en los Ejemplos 9 y 10, se exponen otros procedimientos para la clasificación en secciones o el mapeo de los epítipos o el nivel de dominios que comprenden la competición entre moduladores o la expresión de un fragmento antigénico en levaduras.

**[0171]** Como se usa en el presente documento, el término «clasificación en secciones» se refiere a procedimientos utilizados para agrupar o clasificar anticuerpos en función de sus características de unión al antígeno y competición. Aunque las técnicas son útiles para definir y categorizar los moduladores de la presente invención, las secciones no siempre se correlacionan directamente con epítipos y tales determinaciones iniciales de la unión a epítipos se pueden refinar aún más y confirmar mediante otra metodología reconocida en la técnica como la que se describe en el presente documento. Sin embargo, como se analiza y se muestra más adelante en los Ejemplos, la asignación empírica de moduladores de anticuerpo a secciones individuales proporciona información que puede ser indicativa del potencial terapéutico de los moduladores descritos.

**[0172]** Más específicamente, se puede determinar si un anticuerpo de referencia seleccionado (o fragmento del mismo) se une al mismo epítipo o presenta competición cruzada por la unión con un segundo anticuerpo de ensayo (es decir, pertenece a la misma sección) utilizando procedimientos conocidos en la técnica y que se exponen en los Ejemplos en el presente documento. En un caso, un modulador de tipo anticuerpo de referencia se asocia con un antígeno SEZ6 en condiciones de saturación y después se determina la capacidad de un modulador de tipo anticuerpo de ensayo o secundario para unirse a SEZ6 utilizando técnicas inmunoquímicas estándar. Si el anticuerpo de ensayo es capaz de unirse sustancialmente a SEZ6 al mismo tiempo que el anticuerpo anti-SEZ6 de referencia, entonces el anticuerpo de ensayo o secundario se une a un epítipo diferente al del anticuerpo de referencia o primario. Sin embargo, si el anticuerpo de ensayo no es capaz de unirse sustancialmente a SEZ6 al mismo tiempo, entonces el anticuerpo de ensayo se une al mismo epítipo, un epítipo superpuesto o un epítipo que se encuentra muy próximo (al menos estéricamente) al epítipo al que se une el anticuerpo primario. Es decir, el anticuerpo de ensayo compite por la unión al antígeno y pertenece a la misma sección que el anticuerpo de referencia.

**[0173]** La expresión «competir» o «anticuerpo que compite», cuando se utiliza en el contexto de los moduladores descritos, se refiere a la competición entre anticuerpos según se determina con un ensayo donde un anticuerpo de ensayo o un fragmento inmunológicamente funcional objeto de estudio previene o inhibe la unión específica de un anticuerpo de referencia a un antígeno común. Típicamente, un ensayo de este tipo supone el uso de antígeno purificado (por ejemplo, SEZ6 o un dominio o fragmento de este) unido a una superficie sólida o células portadoras de cualquiera de los mismos, una inmunoglobulina de ensayo sin marcar y una inmunoglobulina de referencia marcada. La inhibición competitiva se mide determinando la cantidad de marcador unido a la superficie sólida o las células en presencia de la inmunoglobulina de ensayo. Usualmente, la inmunoglobulina de ensayo está presente en exceso y/o se deja que se una primero. Los anticuerpos identificados mediante un ensayo de competición (anticuerpos competitivos) incluyen anticuerpos que se unen al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia y anticuerpos que se unen a un epítipo adyacente lo suficientemente próximo al epítipo al que se une el anticuerpo de referencia para que haya impedimentos estéricos. En los Ejemplos del presente documento se proporcionan detalles adicionales referentes a procedimientos para determinar la unión competitiva. Usualmente, cuando un anticuerpo competitivo esté presente en exceso, inhibirá la unión específica de un anticuerpo de referencia a un antígeno común al menos un 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o un 75 %. En algunos casos, la unión se inhibe en al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o el 97 % o más.

**[0174]** En cambio, cuando se une el anticuerpo de referencia, inhibirá preferentemente la unión de un anticuerpo de ensayo añadido posteriormente (es decir, un modulador de SEZ6) al menos un 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o un 75 %. En algunos casos, la unión del anticuerpo de ensayo se inhibe en al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o el 97 % o más.

**[0175]** En lo que respecta a la presente invención, y como se expone en los Ejemplos 9 y 10 a continuación, se ha determinado (mediante resonancia de plasmón superficial o interferometría de biocapa) que el dominio extracelular de SEZ6 define al menos siete secciones por la unión competitiva denominadas en el presente documento de la «sección A» a la «sección F» y la sección U.

**[0176]** A este respecto y como consta en la técnica y se detalla más adelante en los Ejemplos, los datos sobre la clasificación en secciones o unión competitiva deseados se pueden obtener utilizando una metodología de radioinmunoensayo (RIA) indirecto o directo en fase sólida, inmunoensayo enzimático (EIA o ELISA) indirecto o directo en fase sólida, ensayo de competición de tipo sándwich, un sistema Biacore™ 2000 (es decir, resonancia de plasmón



superficial - GE Healthcare), un analizador ForteBio® (es decir, interferometría de biocapa - ForteBio, Inc.) o citometría de flujo. La expresión «resonancia de plasmón superficial», como se utiliza en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite analizar interacciones específicas a tiempo real mediante la detección de alteraciones en concentraciones proteicas dentro de una matriz biosensora. La expresión «interferometría de biocapa» se refiere a una técnica analítica óptica que analiza el patrón de interferencia de la luz blanca reflejada a partir de dos superficies: una capa de proteína inmovilizada en un cabezal biosensor y una capa de referencia interna. Cualquier cambio en el número de moléculas unidas al cabezal biosensor provoca un desplazamiento en el patrón de interferencia que se puede medir a tiempo real. En casos particularmente preferidos, el análisis (ya sea resonancia de plasmón superficial, interferometría de biocapa o citometría de flujo) se realizó utilizando un instrumento Biacore o ForteBio o un citómetro de flujo (por ejemplo, FACS Aria II) como se demuestra más adelante en los Ejemplos.

**[0177]** Para caracterizar adicionalmente los epítomos con los que se asocian o unen los moduladores de anticuerpo de SEZ6 descritos, se realizó un mapeo de los epítomos a nivel de dominios utilizando una modificación del protocolo descrito por Cochran y col. (J Immunol Methods. 287 (1-2):147-158 (2004)). Resumiendo, se expresaron prototipos individuales de SEZ6 que comprendían secuencias de aminoácidos específicas en la superficie de una levadura y se determinó la unión de cada anticuerpo de SEZ6 por citometría de flujo. Los resultados se analizan a continuación en el Ejemplo 10 y se muestran en las FIGS. 14A y 14B.

**[0178]** Otras técnicas de mapeo de los epítomos compatibles incluyen mutantes por barrido de alanina, inmunotransferencia peptídica (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63), o análisis de escisión peptídica. Además, se pueden emplear procedimientos tales como la escisión de epítomos, la extracción de epítomos y la modificación química de antígenos (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496).

**[0179]** En otros casos, la creación de perfiles asistida por modificación (MAP), conocida también como creación de perfiles de anticuerpos basada en la estructura de los antígenos (ASAP), proporciona un procedimiento que categoriza grandes números de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra el mismo antígeno según las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo a superficies antigénicas modificadas química o enzimáticamente (Patente de Estados Unidos N.º 2004/0101920).

**[0180]** Cada categoría puede reflejar un epítipo único, ya sea claramente diferente o parcialmente superpuesto con el epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite filtrar rápidamente anticuerpos genéticamente idénticos, de modo que la caracterización se puede centrar en anticuerpos genéticamente diferentes. Se apreciará que se puede utilizar MAP para clasificar los moduladores de anticuerpo de hSEZ6 de la descripción en grupos de anticuerpos que se unen a epítomos diferentes.

Los agentes útiles para alterar la estructura del antígeno inmovilizado incluyen enzimas tales como enzimas proteolíticas (por ejemplo, tripsina, endoproteinasa Glu-C, endoproteinasa Asp-N, quimotripsina, etc.). Los agentes útiles para alterar la estructura del antígeno inmovilizado también pueden ser agentes químicos, tales como esteres de succinimidilo y sus derivados, compuestos que contienen aminas primarias, hidrazinas y carbohidrazinas, aminoácidos libres, etc.

**[0181]** La proteína antigénica se puede inmovilizar en las superficies de un chip biosensor o microesferas de poliestireno. Estas últimas se pueden procesar con, por ejemplo, un ensayo tal como un ensayo de detección LUMINEX™ múltiplex (Luminex Corp.). Debido a la capacidad de LUMINEX para gestionar análisis múltiplex con hasta 100 tipos diferentes de microesferas, LUMINEX proporciona superficies antigénicas prácticamente ilimitadas con diversas modificaciones, lo que da como resultado una mejor resolución en la creación de perfiles de los epítomos de un anticuerpo en comparación con un ensayo con un biosensor.

#### E. Características de la unión de los moduladores

**[0182]** Aparte de la especificidad de epítipo, los anticuerpos descritos se pueden caracterizar utilizando características físicas tales como, por ejemplo, las afinidades de unión. A este respecto, la presente descripción abarca también el uso de anticuerpos que tienen una afinidad de unión alta para una o más isoformas de SEZ6 o, en el caso de pan-anticuerpos, más de un miembro de la familia SEZ6.

**[0183]** El término « $K_D$ », como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. Se dice que un anticuerpo de la invención se une inmunoespecíficamente a su antígeno diana cuando la constante de disociación  $K_D$  ( $K_{disociación}/K_{asociación}$ ) es  $\leq 10^{-7}$  M. El anticuerpo se une específicamente a un antígeno con una afinidad alta cuando la  $K_D$  es  $\leq 5 \times 10^{-9}$  M, y con una afinidad muy alta cuando la  $K_D$  es  $\leq 5 \times 10^{-10}$  M. En una realización de la invención, el anticuerpo tiene una  $K_D$  de  $\leq 10^{-9}$  M y una velocidad de disociación de aproximadamente  $1 \times 10^{-4}$ /s. En una realización de la invención, la velocidad de disociación es  $< 1 \times 10^{-5}$ /s. En otras realizaciones de la invención, los anticuerpos se unirán a SEZ6 con una  $K_D$  de entre aproximadamente  $10^{-7}$  M y  $10^{-10}$  M, y en otra realización más, se unirá con una  $K_D \leq 2 \times 10^{-10}$  M. Otras realizaciones seleccionadas adicionales de la presente invención comprenden anticuerpos que tienen una constante de disociación o  $K_D$  ( $K_{disociación}/K_{asociación}$ ) inferior a  $10^{-2}$ M, inferior a  $5 \times 10^{-2}$ M, inferior a  $10^{-3}$ M, inferior a  $5 \times 10^{-3}$ M, inferior a  $10^{-4}$ M, inferior a  $5 \times 10^{-4}$ M, inferior a  $10^{-5}$ M, inferior a  $5 \times 10^{-5}$ M, inferior a  $10^{-6}$ M, inferior a  $5 \times 10^{-6}$ M, inferior a  $10^{-7}$ M, inferior a  $5 \times 10^{-7}$ M,

inferior a  $10^{-8}\text{M}$ , inferior a  $5 \times 10^{-8}\text{M}$ , inferior a  $10^{-9}\text{M}$ , inferior a  $5 \times 10^{-9}\text{M}$ , inferior a  $10^{-10}\text{M}$ , inferior a  $5 \times 10^{-10}\text{M}$ , inferior a  $10^{-11}\text{M}$ , inferior a  $5 \times 10^{-11}\text{M}$ , inferior a  $10^{-12}\text{M}$ , inferior a  $5 \times 10^{-12}\text{M}$ , inferior a  $10^{-13}\text{M}$ , inferior a  $5 \times 10^{-13}\text{M}$ , inferior a  $10^{-14}\text{M}$ , inferior a  $5 \times 10^{-14}\text{M}$ , inferior a  $10^{-15}\text{M}$  o inferior a  $5 \times 10^{-15}\text{M}$ .

5 **[0184]** En realizaciones específicas, un anticuerpo de la invención que se une inmunoespecíficamente a SEZ6 tiene una constante de la velocidad de asociación o velocidad  $k_{\text{asociación}}$  (o  $k_a$ ) (SEZ6 (Ab) + antígeno (Ag)) $k_{\text{asociación}} \leftarrow \text{Ab-Ag}$  de al menos  $10^5\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , al menos  $2 \times 10^5\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^5\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , al menos  $10^6\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^6\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , al menos  $10^7\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^7\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , o al menos  $10^8\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

10 **[0185]** En otra realización, un anticuerpo de la invención que se une inmunoespecíficamente a SEZ6 tiene una constante de la velocidad de disociación o velocidad  $k_{\text{disociación}}$  (o  $k_d$ ) (SEZ6 (Ab) + antígeno (Ag)) $k_{\text{disociación}} \leftarrow \text{Ab-Ag}$  inferior a  $10^{-1}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-1}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $10^{-2}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-2}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $10^{-3}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-3}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $10^{-4}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-4}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $10^{-5}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-5}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $10^{-6}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-6}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $10^{-7}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-7}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $10^{-8}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-8}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $10^{-9}\text{s}^{-1}$ , inferior a  $5 \times 10^{-9}\text{s}^{-1}$  o inferior a  $10^{-10}\text{s}^{-1}$ .

15 **[0186]** En otras realizaciones seleccionadas de la presente invención, los anticuerpos anti-SEZ6 tendrán una constante de afinidad o  $K_a$  ( $k_{\text{asociación}}/k_{\text{disociación}}$ ) de al menos  $10^2\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^2\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^3\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^3\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^4\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^4\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^5\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^5\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^6\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^6\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^7\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^7\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^8\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^8\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^9\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^9\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^{10}\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{10}\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^{11}\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{11}\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^{12}\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{12}\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^{13}\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{13}\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^{14}\text{M}^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{14}\text{M}^{-1}$ , al menos  $10^{15}\text{M}^{-1}$  o al menos  $5 \times 10^{15}\text{M}^{-1}$ .

25 **[0187]** Aparte de las características de los moduladores mencionadas anteriormente, los anticuerpos de la presente invención se pueden caracterizar además utilizando características físicas adicionales que incluyen, por ejemplo, la estabilidad térmica (es decir, la temperatura de fusión;  $T_m$ ) y los puntos isoelectrónicos. (Véanse, por ejemplo, Bjellqvist y col., 1993, Electrophoresis 14:1023; Vermeer y col., 2000, Biophys. J. 78:394-404; Vermeer y col., 2000, Biophys. J. 79: 2150-2154).

## 30 VIII. Moduladores conjugados

### A. Introducción

**[0188]** Una vez que los moduladores de la invención se hayan generado y/o fabricado y seleccionado según las enseñanzas en el presente documento, se pueden unir, fusionar, conjugar (por ejemplo, de forma covalente o no covalente) o asociar de otro modo con restos para el diagnóstico o farmacéuticamente activos, o modificadores biocompatibles. Como se usan en el presente documento, los términos «conjugado», «conjugado modulador» o «conjugado de anticuerpo», se utilizarán en un sentido amplio y se establecerá que se refieren a cualquier molécula biológicamente activa o detectable, o fármaco asociado con los moduladores descritos independientemente del procedimiento de asociación. A este respecto, se entenderá que tales conjugados pueden comprender, además de los moduladores descritos, péptidos, polipéptidos, proteínas, profármacos que son metabolizados para obtener un agente activo in vivo, polímeros, moléculas de ácido nucleico, moléculas de bajo peso molecular, agentes de unión, agentes miméticos, fármacos sintéticos, moléculas inorgánicas, moléculas orgánicas y radioisótopos. Además, como se ha indicado anteriormente, el conjugado seleccionado puede estar asociado de forma covalente o no covalente con el modulador o ligado a este y presentar diversas proporciones molares estequiométricas dependiendo, al menos en parte, del procedimiento empleado para conseguir la conjugación.

**[0189]** Los aspectos particularmente preferidos de la presente descripción comprenderán conjugados anticuerpo-modulador o conjugados anticuerpo-fármaco que se pueden utilizar para el diagnóstico y/o el tratamiento de trastornos proliferativos. Se apreciará que, a menos que el contexto dicte lo contrario, se entenderá que las expresiones «conjugado anticuerpo-fármaco» o «ADC» o la fórmula  $\text{M}[\text{L-D}]_n$  abarcan los conjugados que comprenden restos tanto restos terapéuticos como de diagnóstico. En tales casos, los compuestos de conjugado anticuerpo-fármaco comprenderán un modulador de SEZ6 (típicamente un anticuerpo anti-SEZ6) como la unidad moduladora o de unión celular (abreviada como CBA, M o Ab en el presente documento), un resto terapéutico (por ejemplo, agente anticanceroso) o de diagnóstico (D), y opcionalmente un conector (L) que une el fármaco al agente de unión al antígeno. A los efectos de la presente descripción, se entenderá que «n» se refiere a un número entero de 1 a 20. En un caso preferido, el modulador es un mAb de SEZ6 que comprende al menos una CDR de las regiones variables de cadena pesada y ligera como se describe anteriormente.

60 **[0190]** Los expertos en la técnica apreciarán que se dispone de varias reacciones diferentes para el enlace o la asociación de restos terapéuticos o de diagnóstico y/o conectores con agentes de unión. En casos seleccionados, esto se puede conseguir haciendo reaccionar los residuos aminoácidos del agente de unión, por ejemplo, la molécula de anticuerpo, que incluyen los grupos amino de la lisina, los grupos de tipo ácido carboxílico libres del ácido glutámico y aspártico, los grupos sulfhidrilo de la cisteína y los diferentes restos de los aminoácidos aromáticos. Uno de los procedimientos no específicos de enlace covalente utilizados más habitualmente es la reacción carbodiimida para unir

un grupo carboxi (o amino) de un compuesto con grupos amino (o carboxi) del anticuerpo. Además, se han utilizado agentes bifuncionales, tales como dialdehídos o imidoésteres, para enlazar los grupos amino de un compuesto con grupos amino de una molécula de anticuerpo. Para el enlace de fármacos con agentes de unión, también se dispone de la reacción que produce una base de Schiff. Este procedimiento implica la oxidación con peryodato de un fármaco

- 5 que contiene grupos glicol o hidroxilo, para formar así un aldehído que posteriormente se hace reaccionar con el agente de unión. La unión tiene lugar mediante la formación de una base de Schiff con grupos amino del agente de unión. También se pueden utilizar isotiocianatos y azolactonas como agentes de acoplamiento para enlazar covalentemente fármacos con agentes de unión.
- 10 **[0191]** En otros casos, los moduladores descritos de la descripción se pueden conjugar o asociar con proteínas, polipéptidos o péptidos que confieren características seleccionadas (por ejemplo, biotoxinas, biomarcadores, marcadores de purificación, etc.). En ciertos casos preferidos, la presente descripción abarca el uso de moduladores o fragmentos de los mismos fusionados de forma recombinante o conjugados químicamente (incluidas tanto las
- 15 conjugaciones covalentes como no covalentes) con una proteína o el péptido heterólogo, donde la proteína o el péptido comprende al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90 o al menos 100 aminoácidos. La construcción no requiere necesariamente estar unido directamente, pero puede que esto ocurra a través de secuencias conectoras de aminoácidos. Por ejemplo, se pueden utilizar anticuerpos para dirigir polipéptidos heterólogos a tipos de células particulares que expresen SEZ6, ya sea *in vitro* o
- 20 *in vivo*, fusionando o conjugando los moduladores de la presente invención con anticuerpos específicos para receptores de la superficie celular particulares con el fin de proporcionar construcciones biespecíficas. Además, también se pueden utilizar moduladores fusionados o conjugados con polipéptidos heterólogos en inmunoensayos *in vitro* y pueden ser particularmente compatibles con la metodología de purificación (por ejemplo, marcadores His) como se conoce en la técnica. Véanse, por ejemplo, la publicación Internacional N.º WO 93/21232; la Patente Europea N.º EP 439.095; Naramura y col., 1994, Immunol. Lett. 39:91-99; la Pat. de Estados Unidos N.º 5.474.981; Gillies y col.,
- 25 1992, PNAS 89:1428-1432; y Fell y col., 1991, J. Immunol. 146:2446-2452.

#### B. Conectores

- [0192]** Aparte de los conectores o espaciadores peptídicos mencionados anteriormente, se apreciará que se
- 30 pueden utilizar otras variedades o tipos de conector diferentes para asociar los moduladores descritos con restos de diagnóstico o farmacéuticamente activos o modificadores biocompatibles. En algunas realizaciones, el conector se puede escindir en condiciones intracelulares, de modo que la escisión del conector libere la unidad de fármaco del anticuerpo en el entorno intracelular. En otras realizaciones adicionales, la unidad conectora no se puede escindir y el fármaco se libera, por ejemplo, por degradación del anticuerpo.

- 35 **[0193]** Los conectores del ADC son preferentemente estables extracelularmente, evitan la agregación de moléculas de ADC y mantienen el ADC soluble libremente en medios acuosos y en un estado monomérico. Antes de su transporte o suministro a la célula, el conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) es preferentemente estable y permanece intacto, es decir, el anticuerpo permanece unido al resto de fármaco. Los conectores son estables fuera de la célula diana y se pueden escindir con una cierta tasa eficaz dentro de la célula. Un conector eficaz: (i) mantendrá las propiedades de unión específicas del anticuerpo; (ii) permitirá el suministro intracelular del conjugado o el resto de fármaco; (iii) permanecerá estable e intacto, es decir, sin escindirse, hasta que el conjugado se haya suministrado o transportado a su sitio seleccionado como diana; y (iv) mantendrá un efecto de destrucción de células citotóxico o un efecto citostático del resto de fármaco PBD. La estabilidad del ADC se puede medir mediante técnicas analíticas
- 40 estándar tales como espectrometría de masas, HPLC y la técnica de separación/análisis por LC/MS. La unión covalente del anticuerpo y el resto de fármaco requiere que el conector tenga dos grupos funcionales reactivos, es decir, bivalencia en un sentido reactivo. Se conocen reactivos conectores bivalentes que son útiles para enlazar dos o más restos funcionales o biológicamente activos, tales como péptidos, ácidos nucleicos, fármacos, toxinas, anticuerpos, haptenos y grupos indicadores, y ciertos procedimientos han descrito sus conjugados resultantes
- 45 (Hermanson, G.T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: Nueva York, pág. 234-242).

- [0194]** Con este fin, ciertas realizaciones de la invención comprenden el uso de un conector que puede ser escindido por un agente de escisión que esté presente en el entorno intracelular (por ejemplo, dentro de un lisosoma o endosoma o caveola). El conector puede ser, por ejemplo, un conector peptídico que sea escindido por una enzima
- 55 peptidasa o proteasa intracelular, que incluye, sin carácter limitante, una proteasa lisosomal o endosomal. En algunas realizaciones, el conector peptídico tiene una longitud de al menos dos aminoácidos o al menos tres aminoácidos. Los agentes de escisión pueden incluir las catepsinas B y D, y plasmina, cada una de las cuales se sabe que hidroliza derivados de fármacos dipeptídicos, lo que da como resultado la liberación del fármaco activo dentro de las células diana. Algunos conectores peptídicos ilustrativos que pueden ser escindidos por la proteasa catepsina B dependiente
- 60 de tiol son péptidos que comprenden Phe-Leu, ya que se ha comprobado que la catepsina B se expresa en grandes cantidades en el tejido canceroso. Otros ejemplos de tales conectores se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N.º 6.214.345 y la Patente de Estados Unidos N.º 2012/0078028.

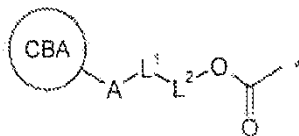
- [0195]** En una realización preferida específica, el conector peptídico que puede ser escindido por una proteasa intracelular es un conector Val-Cit, un conector Ala-Val o un conector Phe-Lys tal como se describe en la Patente de

Estados Unidos N.º 6.214.345. Una ventaja del uso de la liberación proteolítica intracelular del agente terapéutico es que el agente típicamente se atenúa cuando se conjuga y las estabilidades séricas de los conjugados son típicamente altas.

5 **[0196]** En otras realizaciones, el conector escindible es sensible al pH, es decir, sensible a la hidrólisis a ciertos valores de pH. Típicamente, el conector sensible al pH se puede hidrolizar en condiciones ácidas. Por ejemplo, se puede utilizar un conector lábil en medio ácido que se pueda hidrolizar en el lisosoma (por ejemplo, una hidrazona, oxima, semicarbazona, tiosemicarbazona, amida cis-aconítica, ortoéster, acetal, cetal o similar) (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.122.368; 5.824.805; 5.622.929). Dichos conectores son relativamente estables  
10 en condiciones de pH neutro, tales como aquellas en la sangre, pero son inestables a un pH inferior a 5,5 o 5,0, el pH aproximado del lisosoma.

**[0197]** En otras realizaciones más, el conector se puede escindir en condiciones reductoras (por ejemplo, un conector de disulfuro). En la técnica se conocen varios conectores de disulfuro, incluidos, por ejemplo, los que se  
15 pueden formar utilizando SATA (N-succinimidil-S-acetiltoacetato), SPDP (N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato), SPDB (N-succinimidil-3-(2-piridilditio) butirato) y SMPT (N-succinimidil-oxicarboxil-alfa-metil-alfa-(2-piridilditio)tolueno). En otras realizaciones específicas más, el conector es un conector de malonato (Johnson y col., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93), un conector de maleimidobenzóilo (Lau y col., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304), o un análogo de 3'-N-amida (Lau y col., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12). En otras realizaciones  
20 adicionales, la unidad conectora no se puede escindir y el fármaco se libera por degradación del anticuerpo. (Véase la Publicación de Estados Unidos N.º 2005/0238649).

**[0198]** Más particularmente, en realizaciones preferidas (expuestas en la Patente de Estados Unidos N.º 2011/0256157)  
25 los conectores compatibles comprenderán:



donde el asterisco indica el punto de unión al agente citotóxico, CBA es un agente de unión celular/modulador,  $L^1$  es  
30 un conector, A es un grupo conector que conecta  $L^1$  con el agente de unión celular,  $L^2$  es un enlace covalente, o junto con  $-OC(=O)-$  forma un conector autodestructivo, y  $L^1$  o  $L^2$  es un conector autoescindible.

**[0199]**  $L^1$  es preferentemente el conector escindible, y se puede considerar el detonante de la activación del conector para su escisión.  
35

**[0200]** La naturaleza de  $L^1$  y  $L^2$ , cuando estén presentes, puede variar en gran medida. Estos grupos se eligen dependiendo de sus características de escisión, que pueden venir dictadas por las condiciones en el sitio donde se suministre el conjugado. Se prefieren aquellos conectores que son escindidos por acción de enzimas, aunque también se pueden utilizar conectores que pueden ser escindidos por cambios en el pH (por ejemplo, lábiles en medio ácido o  
40 básico), la temperatura o por irradiación (por ejemplo, fotolábiles). Los conectores que se pueden escindir en condiciones reductoras u oxidantes también pueden ser útiles en la presente invención.

**[0201]**  $L^1$  puede comprender una secuencia contigua de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos puede ser el sustrato diana de la escisión enzimática, lo cual permite liberar así  $R^{10}$  de la posición N10.  
45

**[0202]** En una realización,  $L^1$  puede escindirse por acción de una enzima. En una realización, la enzima es una esterasa o una peptidasa.

**[0203]** En una realización,  $L^2$  está presente y junto con  $-C(=O)O-$  forma un conector autodestructivo. En una  
50 realización,  $L^2$  es un sustrato de la actividad enzimática, lo cual permite liberar así  $R^{10}$  de la posición N10.

**[0204]** En una realización, cuando  $L^1$  puede escindirse por la acción de una enzima y  $L^2$  está presente, la enzima escinde el enlace entre  $L^1$  y  $L^2$ .

55 **[0205]**  $L^1$  y  $L^2$ , cuando están presentes, pueden conectarse por un enlace seleccionado de:  $-C(=O)NH-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-NHC(=O)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-OC(=O)O-$ ,  $-NHC(=O)O-$ ,  $-OC(=O)NH-$ , y  $-NHC(=O)NH-$ .

**[0206]** Un grupo amino de  $L^1$  que conecta con  $L^2$  puede ser el extremo N-terminal de un aminoácido o puede derivar de un grupo amino de una cadena lateral aminoacídica, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido lisina.  
60

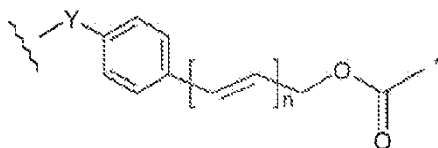
**[0207]** Un grupo carboxilo de  $L^1$  que conecta con  $L^2$  puede ser el extremo C-terminal de un aminoácido o puede

derivar de un grupo carboxilo de una cadena lateral aminoácida, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido ácido glutámico.

**[0208]** Un grupo hidroxilo de  $L^1$  que conecta con  $L^2$  puede derivar de un grupo hidroxilo de una cadena lateral aminoácida, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido serina.

**[0209]** El término «cadena lateral aminoácida» incluye aquellos grupos que se encuentran en: (i) aminoácidos de origen natural tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina; (ii) aminoácidos secundarios tales como ornitina y citrulina; (iii) aminoácidos no naturales, beta-aminoácidos, análogos sintéticos y derivados de aminoácidos de origen natural; y (iv) todos los enantiómeros, diastereómeros, formas protegidas, enriquecidas isoméricamente, marcadas isotópicamente (por ejemplo,  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ), y mezclas racémicas de los mismos.

**[0210]** En una realización,  $-C(=O)O-$  y  $L^2$  forman juntos el grupo:



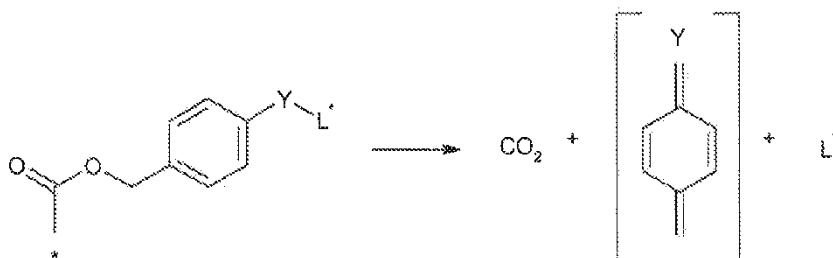
donde el asterisco indica el punto de unión con la posición del fármaco o el agente citotóxico, la línea ondulada indica el punto de unión al conector  $L^1$ , Y es  $-N(H)-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)N(H)-$  o  $-C(=O)O-$ , y n es 0 a 3. El anillo de fenileno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como los que se describen en el presente documento. En una realización, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido con halo,  $NO_2$ , R u OR.

**[0211]** En una realización, Y es NH.

**[0212]** En una realización, n es 0 o 1. Preferentemente, n es 0.

**[0213]** Cuando Y es NH y n es 0, el conector autodestructivo se puede denominar conector de tipo p-aminobencilcarbonilo (PABC).

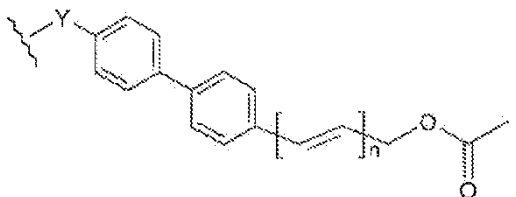
**[0214]** El conector autodestructivo permitirá liberar el compuesto protegido cuando se active un sitio distante, que procederá a lo largo de las líneas mostradas a continuación (para n = 0):

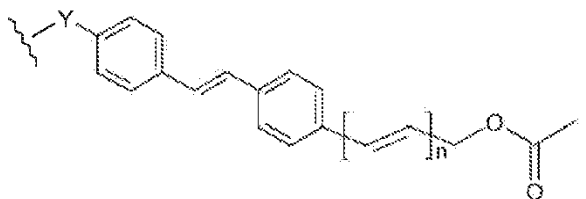


donde  $L^*$  es la forma activada de la porción remanente del conector. Estos grupos presentan la ventaja de separar el sitio de activación del compuesto que se está protegiendo. Como se ha descrito anteriormente, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido.

En una realización descrita en el presente documento, el grupo  $L^*$  es un conector  $L^1$  como se ha descrito en el presente documento, que puede incluir un grupo dipeptídico.

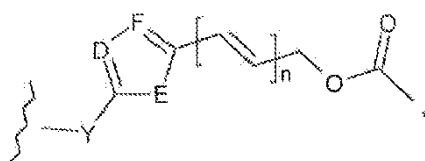
**[0215]** En otra realización,  $-C(=O)O-$  y  $L^2$  forman juntos un grupo seleccionado de:





donde el asterisco, la línea ondulada, Y y n son como se han definido anteriormente. Cada anillo de fenileno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como los que se describen en el presente documento. En una realización, el anillo de fenileno que tiene el sustituyente Y está opcionalmente sustituido y el anillo de fenileno que no tiene el sustituyente Y no está sustituido. En una realización, el anillo de fenileno que tiene el sustituyente Y no está sustituido y el anillo de fenileno que no tiene el sustituyente Y está opcionalmente sustituido.

**[0216]** En otra realización,  $-C(=O)O-$  y  $L^2$  forman juntos un grupo seleccionado de:



donde el asterisco, la línea ondulada, Y, y n son como se definen anteriormente, E es O, S o NR, D es N, CH, o CR, y F es N, CH, o CR.

**[0217]** En una realización, D es N.

**[0218]** En una realización, D es CH.

**[0219]** En una realización, E es O o S.

**[0220]** En una realización, F es CH.

**[0221]** En una realización preferida, el conector es un conector lábil a catepsina.

**[0222]** En una realización,  $L^1$  comprende un dipéptido. El dipéptido se puede representar como  $-NH-X_1-X_2-CO-$ , donde  $-NH-$  y  $-CO-$  representan los extremos N y C-terminales de los grupos aminoácidos  $X_1$  y  $X_2$  respectivamente. Los aminoácidos del dipéptido pueden ser cualquier combinación de aminoácidos naturales. Cuando el conector es un conector lábil a catepsina, el dipéptido puede ser el sitio de acción de la escisión mediada por catepsina.

**[0223]** Adicionalmente, para los grupos aminoácidos que tienen una funcionalidad en la cadena lateral amino o carboxilo, por ejemplo, Glu y Lys respectivamente, CO y NH pueden representar esa funcionalidad en la cadena lateral.

**[0224]** En una realización, el grupo  $-X_1-X_2-$  en el dipéptido,  $-NH-X_1-X_2-CO-$ , se selecciona de: -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit-, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg- y -Trp-Cit-, donde Cit es citrulina.

**[0225]** Preferentemente, el grupo  $-X_1-X_2-$  en el dipéptido,  $-NH-X_1-X_2-CO-$ , se selecciona de:

-Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, y -Val-Cit-.

**[0226]** Mucho más preferentemente, el grupo  $-X_1-X_2-$  en el dipéptido,  $-NH-X_1-X_2-CO-$ , es -Phe-Lys- o -Val-Ala-.

**[0227]** Se pueden utilizar otras combinaciones dipeptídicas, incluidas las descritas por Dubowchik y col., Bioconjugate Chemistry, 2002, 13.855-869.

**[0228]** En una realización, la cadena lateral aminoácídica se derivatiza, cuando sea apropiado. Por ejemplo, se puede derivatizar un grupo amino o un grupo carboxi de una cadena lateral aminoácídica.

**[0229]** En una realización, un grupo amino  $NH_2$  de un aminoácido con cadena lateral, tal como la lisina, es una forma derivatizada seleccionada del grupo que consiste en  $NHR$  y  $NRR'$ .

**[0230]** En una realización, un grupo carboxi  $COOH$  de un aminoácido con cadena lateral, tal como el ácido

aspártico, es una forma derivatizada seleccionada del grupo que consiste en COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR y CONRR'.

**[0231]** En una realización, la cadena lateral aminoácídica está protegida químicamente, cuando sea apropiado. El grupo protector de la cadena lateral puede ser un grupo como los que se analizan a continuación en relación con el grupo R<sup>L</sup>. Las secuencias aminoácídicas protegidas pueden ser escindidas por enzimas. Por ejemplo, se ha establecido que una secuencia dipeptídica que comprende un residuo de Lys, cuya cadena lateral está protegida con Boc, puede escindirse por catepsina.

**[0232]** Los grupos protectores para las cadenas laterales de aminoácidos son muy conocidos en la técnica y se describen en el catálogo de Novabiochem. Se exponen estrategias de grupos protectores adicionales en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene y Wuts.

**[0233]** A continuación se muestran grupos protectores de cadenas laterales posibles para aquellos aminoácidos que tengan una funcionalidad reactiva en la cadena lateral:

Arg: Z, Mtr, Tos;  
Asn: Trt, Xan;  
Asp: Bzl, t-Bu;  
Cys: Acn, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, Trt;  
Glu: Bzl, t-Bu;  
Gln: Trt, Xan;  
His: Boc, Dnp, Tos, Trt;  
Lys: Boc, Z-Cl, Fmoc, Z, Alloc;  
Ser: Bzl, TBDMS, TBDPS;  
Thr: Bz;  
Trp: Boc;  
Tyr: Bzl, Z, Z-Br.

**[0234]** En una realización, la protección de las cadenas laterales se selecciona de modo que sea ortogonal respecto a un grupo proporcionado como grupo desactivante o que forme parte de este, cuando esté presente. Por lo tanto, la eliminación del grupo protector de la cadena lateral no elimina el grupo desactivante ni ninguna otra funcionalidad de grupo protector que forme parte del grupo desactivante.

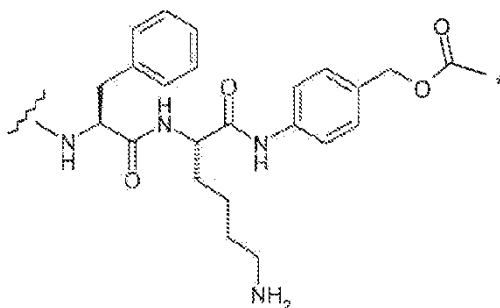
**[0235]** En otras realizaciones de la invención, los aminoácidos seleccionados son aquellos que no tienen ninguna funcionalidad reactiva en la cadena lateral. Por ejemplo, los aminoácidos se pueden seleccionar de: Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, y Val.

**[0236]** En una realización, el dipéptido se utiliza combinado con un conector autodestructivo. El grupo autodestructivo puede estar conectado a -X<sub>2</sub>-.

**[0237]** Cuando hay un conector autodestructivo presente, -X<sub>2</sub>- está conectado directamente al conector autodestructivo. Preferentemente, el grupo -X<sub>2</sub>-CO- está conectado a Y, donde Y es NH, para formar de este modo el grupo -X<sub>2</sub>-CO-NH-.

**[0238]** -NH-X<sub>1</sub>- está conectado directamente a A. A puede comprender la funcionalidad -CO- para formar de este modo un enlace amida con -X<sub>1</sub>-.

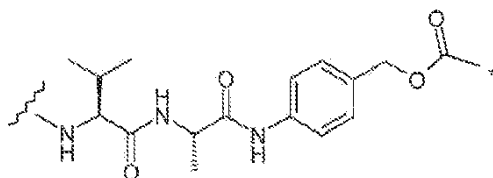
**[0239]** En una realización, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> junto con -OC(=O)- comprenden el grupo NH-X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub>-CO-PABC-. El grupo PABC está conectado directamente al agente citotóxico. Preferentemente, el conector autodestructivo y el dipéptido forman juntos el grupo -NH-Phe-Lys-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



donde el asterisco indica el punto de unión con el resto citotóxico seleccionado, y la línea ondulada indica el punto de unión con la porción remanente del conector L<sup>1</sup> o el punto de unión con A. Preferentemente, la línea ondulada indica

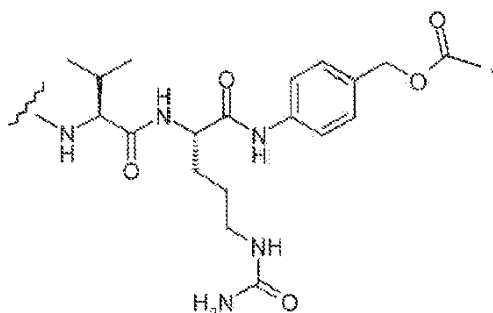
el punto de unión con A. La cadena lateral del aminoácido Lys puede estar protegida, por ejemplo, con Boc, Fmoc o Alloc, como se ha descrito anteriormente.

**[0240]** Como alternativa, el conector autodestructivo y el dipéptido forman juntos el grupo -NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



donde el asterisco y la línea ondulada son como se definen anteriormente.

**[0241]** Como alternativa, el conector autodestructivo y el dipéptido forman juntos el grupo -NH-Val-Cit-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



donde el asterisco y la línea ondulada son como se definen anteriormente.

**[0242]** En algunas realizaciones de la presente invención, puede que se prefiera que si el resto de fármaco contiene un enlace imina sin proteger, por ejemplo, si el resto B está presente, entonces el conector no contenga un grupo amino libre ( $H_2N$ ). Por lo tanto, si el conector tiene la estructura -A-L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-, entonces esta preferentemente no contendría un grupo amino libre. Esta preferencia es particularmente relevante cuando el conector contiene un dipéptido, por ejemplo, como L<sup>1</sup>; en esta realización, se preferiría que uno de los dos aminoácidos seleccionados no fuera lisina.

**[0243]** Sin desear quedar vinculado a ninguna teoría, la combinación de un enlace imina sin proteger en el resto de fármaco y un grupo amino libre en el conector puede provocar la dimerización del resto fármaco-conector que puede interferir con la conjugación de tal resto fármaco-conector con un anticuerpo. La reacción cruzada de estos grupos se puede acelerar en el caso donde el grupo amino libre esté presente como un ión de amonio ( $H_3N^{+}$ ), tal como cuando se utiliza un ácido fuerte (por ejemplo, TFA) para desproteger el grupo amino libre.

**[0244]** En una realización, A es un enlace covalente. Por lo tanto, L<sup>1</sup> y el agente de unión celular están conectados directamente. Por ejemplo, cuando L<sup>1</sup> comprende una secuencia de aminoácidos contigua, el extremo N-terminal de la secuencia puede estar directamente conectado al agente de unión celular.

**[0245]** Por lo tanto, cuando A sea un enlace covalente, la conexión entre el agente de unión celular y L<sup>1</sup> se puede seleccionar de:  
-C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)NHC(=O)-, -S-, -S-S-, -CH<sub>2</sub>C(=O)-, y =N-NH-.

**[0246]** Un grupo amino de L<sup>1</sup> que conecta con el modulador de SEZ6 puede ser el extremo N-terminal de un aminoácido o puede derivar de un grupo amino de una cadena lateral aminoacídica, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido lisina.

**[0247]** Un grupo carboxilo de L<sup>1</sup> que conecta con el modulador puede ser el extremo C-terminal de un aminoácido o puede derivar de un grupo carboxilo de una cadena lateral aminoacídica, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido ácido glutámico.

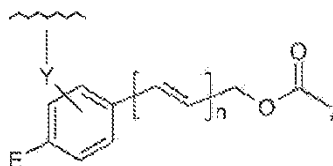
**[0248]** Un grupo hidroxilo de L<sup>1</sup> que conecta con el agente de unión celular puede derivar de un grupo hidroxilo de una cadena lateral aminoacídica, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido serina.



**[0249]** Un grupo tiol de  $L^1$  que conecta con un agente modulador puede derivar de un grupo tiol de una cadena lateral aminoacídica, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido serina.

5 **[0250]** Los comentarios anteriores referentes a los grupos amino, carboxilo, hidroxilo y tiol de  $L^1$  también se aplican al agente de unión celular.

**[0251]** En una realización,  $L^2$  junto con  $-OC(=O)-$  representa:

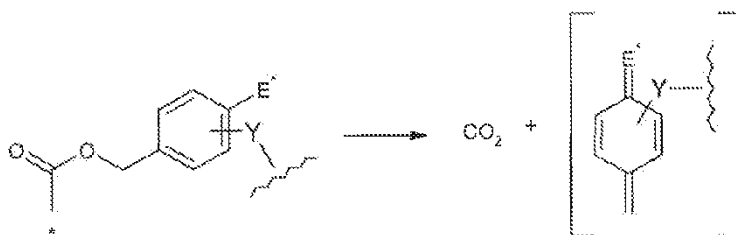


10

donde el asterisco indica el punto de unión con la posición N10, la línea ondulada indica el punto de unión a  $L^1$ , n es 0 a 3, Y es un enlace covalente o un grupo funcional, y E es un grupo que puede activarse, por ejemplo, por acción de una enzima o con luz, para generar de este modo una unidad autodestructiva. El anillo de fenileno está  
 15 opcionalmente sustituido además con uno, dos o tres sustituyentes como los que se describen en el presente documento. En una realización, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido además con halo,  $NO_2$ , R u OR. Preferentemente, n es 0 o 1, mucho más preferentemente 0.

**[0252]** E se selecciona de modo que el grupo sea susceptible de activación, por ejemplo, con luz o por acción  
 20 de una enzima. E puede ser  $-NO_2$  o ácido glucurónico. El primero puede ser sensible a la acción de una nitrorreductasa, el último a la acción de una  $\beta$ -glucoronidasa.

**[0253]** En esta realización, el conector autodestructivo permitirá liberar el compuesto protegido cuando E se  
 25 active, que procederá a lo largo de las líneas mostradas a continuación (para n = 0):



donde el asterisco indica el punto de unión a la posición N10,  $E^*$  es la forma activada de E, e Y es como se describe  
 30 anteriormente. Estos grupos presentan la ventaja de separar el sitio de activación del compuesto que se está protegiendo. Como se ha descrito anteriormente, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido adicionalmente.

**[0254]** El grupo Y puede ser un enlace covalente con  $L^1$ .

**[0255]** El grupo Y puede ser un grupo funcional seleccionado de:

35  $-C(=O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)NH-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-NHC(=O)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-OC(=O)O-$ ,  $-NHC(=O)O-$ ,  $-OC(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)NH-$ ,  $-C(=O)NHC(=O)-$ , y  $-S-$ .

**[0256]** Cuando  $L^1$  es un dipéptido, se prefiere que Y sea  $-NH-$  o  $-C(=O)-$ , para formar de este modo un enlace  
 40 amida entre  $L^1$  e Y. En esta realización, no es necesario que la secuencia dipeptídica sea un sustrato para una actividad enzimática.

**[0257]** En otra realización, A es un grupo espaciador. Por lo tanto,  $L^1$  y el agente de unión celular están  
 conectados indirectamente.

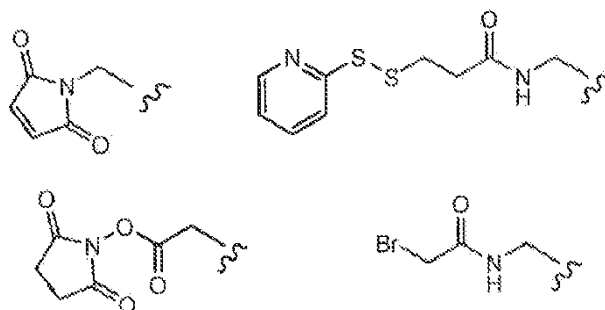
45 **[0258]**  $L^1$  y A pueden estar conectados por un enlace seleccionado de:

$-C(=O)NH-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-NHC(=O)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-OC(=O)O-$ ,  $-NHC(=O)O-$ ,  $-OC(=O)NH-$ , y  $-NHC(=O)NH-$ .

**[0259]** Preferentemente, el conector contiene un grupo funcional electrófilo para que reaccione con un grupo  
 50 funcional nucleófilo en el modulador. Los grupos nucleófilos en los anticuerpos incluyen, pero sin limitación: (i) grupos amino N-terminales, (ii) grupos amino de la cadena lateral, por ejemplo, lisina, (iii) grupos tiol de cadena lateral, por ejemplo, cisteína, y (iv) grupos amino o hidroxilo de azúcares donde el anticuerpo está glucosilado. Los grupos amino,

tiol e hidroxilo son nucleófilos y pueden reaccionar para formar enlaces covalentes con grupos electrófilos en restos conectores y reactivos conectores que incluyen: (i) grupos maleimida (ii) disulfuros activados, (iii) ésteres activos tales como ésteres NHS (N-hidroxisuccinimida), ésteres HOBt (N-hidroxibenzotriazol), haloformatos, y haluros de ácido; (iv) haluros de alquilo y bencilos tales como haloacetamidas; y (v) aldehídos, cetonas, carboxilo, y algunos de los

5 cuales se ilustran como se indica a continuación:



10

**[0260]** Ciertos anticuerpos contienen disulfuros entre las cadenas que se pueden reducir, es decir, puentes de cisteína. Los anticuerpos se pueden convertir en reactivos para conjugarlos con reactivos conectores por tratamiento con un agente reductor tal como DTT (ditiotretol). Cada puente de cisteína formará así, teóricamente, dos nucleófilos de tiol reactivos. Se pueden introducir grupos nucleófilos adicionales en los anticuerpos mediante la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut), lo cual provoca la conversión de una amina en un tiol. Se pueden introducir grupos tiol reactivos en el anticuerpo (o un fragmento del mismo) introduciendo uno, dos, tres, cuatro o más residuos de cisteína (por ejemplo, preparando anticuerpos mutados que comprendan uno o más residuos aminoácidos de cisteína no nativos). El documento US 7521541 describe la modificación de anticuerpos mediante la introducción de aminoácidos de cisteína reactivos.

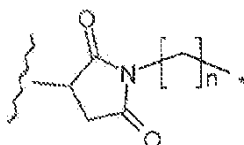
20

**[0261]** En algunas realizaciones, un conector tiene un grupo nucleófilo reactivo que reacciona con un grupo electrófilo presente en un anticuerpo. Los grupos electrófilos útiles en un anticuerpo incluyen, pero sin limitación, grupos carbonilo de aldehído y cetona. El heteroátomo de un grupo nucleófilo de un conector puede reaccionar con un grupo electrófilo en un anticuerpo y formar un enlace covalente con una unidad de anticuerpo. Los grupos nucleófilos útiles en un conector incluyen, pero sin limitación, hidrazida, oxima, amino, hidroxilo, hidrazina, tiosemicarbazona, carboxilato de hidrazina y arilhidrazida. El grupo electrófilo en un anticuerpo proporciona un sitio conveniente para la unión de un conector.

25

**[0262]** En una realización, el grupo A es:

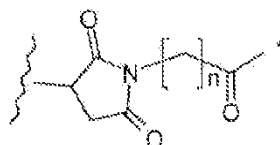
30



donde el asterisco indica el punto de unión a  $L^1$ , la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular, y  $n$  es de 0 a 6. En una realización,  $n$  es 5.

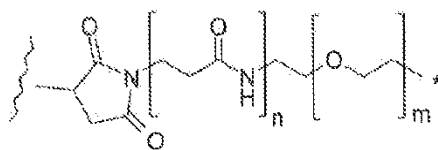
35

**[0263]** En una realización, el grupo A es:



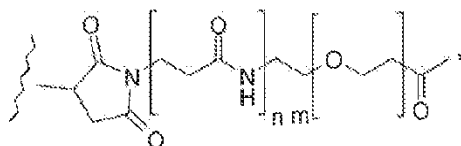
40 donde el asterisco indica el punto de unión a  $L^1$ , la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular, y  $n$  es de 0 a 6. En una realización,  $n$  es 5.

**[0264]** En una realización, el grupo A es:



donde el asterisco indica el punto de unión a L<sup>1</sup>, la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular, n es 0 o 1, y m es de 0 a 30. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, de 1 a 8, preferentemente de 4 a 8, y mucho más preferentemente 4 u 8. En otra realización, m es de 10 a 30, y preferentemente de 20 a 30. Como alternativa, m es de 0 a 50. En esta realización, m es preferentemente 10-40 y n es 1.

**[0265]** En una realización, el grupo A es:

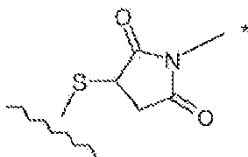


10

donde el asterisco indica el punto de unión a L<sup>1</sup>, la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular, n es 0 o 1, y m es de 0 a 30. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, de 1 a 8, preferentemente de 4 a 8, y mucho más preferentemente 4 u 8. En otra realización, m es de 10 a 30, y preferentemente de 20 a 30. Como alternativa, m es de 0 a 50. En esta realización, m es preferentemente 10-40 y n es 1.

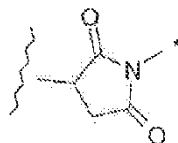
**[0266]** En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y A es a través de un residuo tiol del agente de unión celular y un grupo maleimida de A.

20 **[0267]** En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y A es:



25 donde el asterisco indica el punto de unión a la porción remanente de A y la línea ondulada indica el punto de unión a la porción remanente del agente de unión celular. En esta realización, el átomo de S deriva típicamente del modulador.

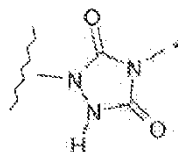
**[0268]** En cada una de las realizaciones anteriores, se puede utilizar una funcionalidad alternativa en vez del grupo derivado de maleimida que se muestra a continuación:



30

donde la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular como anteriormente, y el asterisco indica el enlace a la porción remanente del grupo A.

35 **[0269]** En una realización, el grupo derivado de maleimida se reemplaza con el grupo:



40 donde la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular, y el asterisco indica el enlace a la porción remanente del grupo A.

**[0270]** En una realización, el grupo derivado de maleimida se reemplaza con un grupo, que opcionalmente, junto con el agente de unión celular, se selecciona de:

-C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)NHC(=O)-, -S-, -S-S-, -CH<sub>2</sub>C(=O)-, -C(=O)CH<sub>2</sub>-, =N-NH- y -NH-N=.

**[0271]** En una realización, el grupo derivado de maleimida se reemplaza con un grupo, que opcionalmente, junto con el agente de unión celular, se selecciona de:



donde la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular o el enlace a la porción remanente del grupo A, y el asterisco indica el otro del punto de unión con el agente de unión celular o el enlace a la porción remanente del grupo A.

**[0272]** Otros grupos adecuados para conectar L<sup>1</sup> con el modulador seleccionado se describen en el documento WO 2005/082023.

**[0273]** En otro caso preferido, los moduladores de la presente descripción se pueden asociar con polímeros biocompatibles que comprendan unidades de fármaco-conector. A este respecto, un polímero compatible de este tipo comprende polímeros Fleximer® (Mersana Therapeutics). Dichos polímeros son supuestamente biodegradables, se toleran bien y han sido validados clínicamente. Es más, dichos polímeros son compatibles con numerosas tecnologías y técnicas químicas de conectores personalizables, lo cual permite controlar las propiedades farmacocinéticas, el lugar donde se libere el fármaco y obtener una mejor biodistribución.

**[0274]** Los moduladores seleccionados también pueden ser radioisótopos conjugados directamente o pueden comprender quelatos macrocíclicos útiles para conjugar iones radiometálicos (como se describe en el presente documento). En ciertas realizaciones, el quelato macrocíclico es ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético (DOTA) que se puede unir al anticuerpo a través de una molécula conectora. Dichas moléculas conectoras se conocen comúnmente en la técnica y se describen en Denardo y col., 1998, Clin Cancer Res. 4:2483; Peterson y col., 1999, Bioconjug. Chem. 10:553; y Zimmerman y col., 1999, Nucl. Med. Biol. 26:943.

**[0275]** Más generalmente, las técnicas para conjugar restos terapéuticos o agentes citotóxicos con moduladores son muy conocidas. Como se analiza anteriormente, se pueden conjugar restos con moduladores mediante cualquier procedimiento reconocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el enlace de aldehído/Schiff, enlace de sulfhidrilo, enlace lábil en medio ácido, enlace de cis-aconitilo, enlace de hidrazona, enlace degradable enzimáticamente (véase, generalmente Garnett, 2002, Adv Drug Deliv Rev 53:171). Véanse además, por ejemplo, Amon y col., «Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy», en Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld y col. (eds.), págs. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom y col., «Antibodies For Drug Delivery», en Controlled Drug Delivery (2ª Ed.), Robinson y col. (eds.), págs. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, «Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review», en Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera y col. (eds.), págs. 475-506 (1985); «Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy», en Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin y col. (eds.), págs. 303-16 (Academic Press 1985), y Thorpe y col., 1982, Immunol. Rev. 62:119. En casos preferidos, un modulador de SEZ6 que está conjugado con un resto terapéutico o agente citotóxico puede internalizarse por una célula al unirse a una molécula de SEZ6 asociada con la superficie celular administrando así la carga útil terapéutica.

#### C. Modificadores biocompatibles

**[0276]** En casos seleccionados, los moduladores de la descripción se pueden conjugar o asociar de otro modo con modificadores biocompatibles que se pueden utilizar para ajustar, alterar, mejorar o moderar las características de los moduladores según se desee. Por ejemplo, se pueden generar anticuerpos o construcciones de fusión con semividas *in vivo* mayores mediante la adhesión de moléculas poliméricas de peso molecular relativamente alto tales como polietilenglicol (PEG) disponible comercialmente o polímeros biocompatibles similares. Los expertos en la técnica apreciarán que el PEG se puede obtener con muchos pesos moleculares y configuraciones moleculares diferentes que se pueden seleccionar para conferir propiedades específicas al anticuerpo (por ejemplo, la semivida se puede adaptar). El PEG se puede unir a moduladores, o fragmentos o derivados de anticuerpo con o sin un conector multifuncional, ya sea a través de la conjugación de sitio específico del PEG con el extremo N- o C-terminal de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, o a través de grupos amino épsilon presentes en residuos de lisina. Se puede utilizar una derivatización con polímeros lineales o ramificados que produzca una pérdida de actividad biológica mínima. El grado de conjugación se puede monitorizar estrechamente por SDS-PAGE y espectrometría de masas para garantizar una conjugación óptima de las moléculas de PEG y las moléculas de anticuerpo. El PEG sin reaccionar

se puede separar de los conjugados anticuerpo-PEG mediante, por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño o de intercambio iónico. De forma similar, los moduladores descritos se pueden conjugar con albúmina para hacer que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo sea más estable *in vivo* o para que tenga una semivida más prolongada *in vivo*. Las técnicas se conocen bien en la técnica, véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales WO 93/15199, WO 93/15200, y WO 01/77137; y la Patente Europea N.º 0 413.622. Otros conjugados biocompatibles serán evidentes para los expertos y se podrán identificar fácilmente según las enseñanzas en el presente documento.

#### D. Agentes de diagnóstico o detección

- 10 **[0277]** En otros casos preferidos, se conjugan moduladores de la presente descripción, o fragmentos o derivados de los mismos, con un agente de diagnóstico o detectable, un marcador o indicador que puede ser, por ejemplo, una molécula biológica (por ejemplo, un péptido o nucleótido), una molécula pequeña, un fluoróforo o un radioisótopo. Los moduladores marcados pueden ser útiles para monitorizar el desarrollo o el avance de un trastorno hiperproliferativo o como parte de un procedimiento de un estudio clínico para determinar la eficacia de una terapia
- 15 particular que incluya los moduladores descritos (es decir, teragnóstico) o para determinar un curso de tratamiento futuro. Dichos marcadores o indicadores también pueden ser útiles para purificar el modulador seleccionado, analizar el modulador (por ejemplo, la unión al epítipo o la clasificación en secciones del anticuerpo), separar o aislar TIC, o en procedimientos preclínicos o estudios toxicológicos.
- 20 **[0278]** Dichos análisis de diagnóstico y/o detección se puede conseguir acoplando el modulador a sustancias detectables que incluyen, pero sin limitación, diversas enzimas que comprenden, por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa o acetilcolinesterasa; grupos protésicos tales como, pero sin limitación, estreptavidina/biotina y avidina/biotina; materiales fluorescentes tales como, pero sin limitación, umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamino fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; materiales luminiscentes tales como, pero sin limitación, luminol; materiales bioluminescentes tales como, pero sin limitación, luciferasa, luciferina y aecurina; materiales radioactivos tales como, pero sin limitación, yodo (<sup>131</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>121</sup>I), carbono (<sup>14</sup>C), azufre (<sup>35</sup>S), tritio (<sup>3</sup>H), indio (<sup>115</sup>In, <sup>113</sup>In, <sup>112</sup>In, <sup>111</sup>In), y tecnecio (<sup>99</sup>Tc), talio (<sup>201</sup>Tl), galio (<sup>68</sup>Ga, <sup>67</sup>Ga), paladio (<sup>103</sup>Pd), molibdeno (<sup>99</sup>Mo), xenón (<sup>133</sup>Xe), flúor (<sup>18</sup>F), <sup>153</sup>Sm, <sup>177</sup>Lu, <sup>159</sup>Gd, <sup>149</sup>Pm, <sup>140</sup>La, <sup>175</sup>Yb, <sup>166</sup>Ho, <sup>90</sup>Y, <sup>47</sup>Sc, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>142</sup>Pr, <sup>105</sup>Rh, <sup>97</sup>Ru, <sup>68</sup>Ge, <sup>57</sup>Co, <sup>65</sup>Zn, <sup>85</sup>Sr, <sup>32</sup>P, <sup>153</sup>Gd, <sup>169</sup>Yb, <sup>51</sup>Cr, <sup>54</sup>Mn, <sup>75</sup>Se, <sup>113</sup>Sn, y
- 30 <sup>117</sup>Ti; metales emisores de positrones utilizando diversas tomografías de emisión de positrones, iones metálicos paramagnéticos no radioactivos y moléculas que están radiomarcadas o conjugadas con radioisótopos específicos. En dichos casos, la metodología de detección adecuada es muy conocida en la técnica y está fácilmente disponible a partir de numerosos proveedores comerciales.
- 35 **[0279]** Como se ha indicado anteriormente, en otros casos, los moduladores o fragmentos de los mismos se pueden fusionar o conjugar con secuencias o compuestos marcadores, tales como un péptido o fluoróforo, para facilitar su purificación o procedimientos de diagnóstico o analíticos tales como la inmunohistoquímica, interferometría de biocapa, resonancia de plasmón superficial, citometría de flujo, ELISA competitivo, FACs, etc. En casos preferidos, el marcador comprende un marcador His tal como el proporcionado por el vector pQE (Qiagen), entre otros, muchos de
- 40 los cuales están comercialmente disponibles. Otros marcadores peptídicos útiles para la purificación incluyen, pero sin limitación, el marcador de hemaglutinina «HA», que corresponde a un epítipo derivado de la proteína hemaglutinina de influenza (Wilson y col., 1984, Cell 37:767) y el marcador «flag» (Patente de Estados Unidos N.º 4.703.004).

#### 45 E. Restos terapéuticos

- [0280]** Como se ha indicado previamente, los moduladores, o fragmentos o derivados de los mismos también se pueden conjugar, enlazar, unir o fusionar o asociar de otro modo con un «resto terapéutico» o «fármaco» tal como un agente antiproliferativo o anticanceroso incluyendo, pero sin limitación, agentes citotóxicos, agentes citostáticos,
- 50 agentes antiangiogénicos, agentes citorreductores, agentes quimioterapéuticos, radioterapia y agentes radioterapéuticos, agentes anticancerosos dirigidos, BRM, anticuerpos terapéuticos, vacunas contra el cáncer, citocinas, terapias hormonales, terapia de radiación, y agentes antimetastásicos y agentes inmunoterapéuticos.

- [0281]** Los agentes anticancerosos ejemplares preferidos incluyen citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorrubicina, dihidroxiantracina, maitansinoides tales como DM-1 y DM-4 (Immunogen, Inc.), diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, epirubicina y ciclofosfamida, y análogos u homólogos de los mismos. Las citotoxinas compatibles adicionales comprenden dolastatinas y auristatinas, incluyendo monometilauristatina E (MMAE) y monometilauristatina F (MMAF)
- 60 (Seattle Genetics, Inc.), amanitinas tales como alfa-amanitina, beta-amanitina, gamma-amanitina o epsilon-amanitina (Heidelberg Pharma AG), agentes de unión al surco menor del ADN tales como derivados de duocarmicina (Syntarga, B.V.) y dímeros de pirrolbenzodiazepina modificados (Spirogen, Ltd.), inhibidores de corte y empalme tales como análogos o derivados de meayamicina (por ejemplo, el documento FR901464 como se expone en la Patente de Estados Unidos N.º 7.825.267), agentes de unión tubulares tales como los análogos de epotilona y paclitaxel, y
- 65 agentes que dañan el ADN tales como calicheamicinas y esperamicinas. Además, en ciertos casos, los moduladores

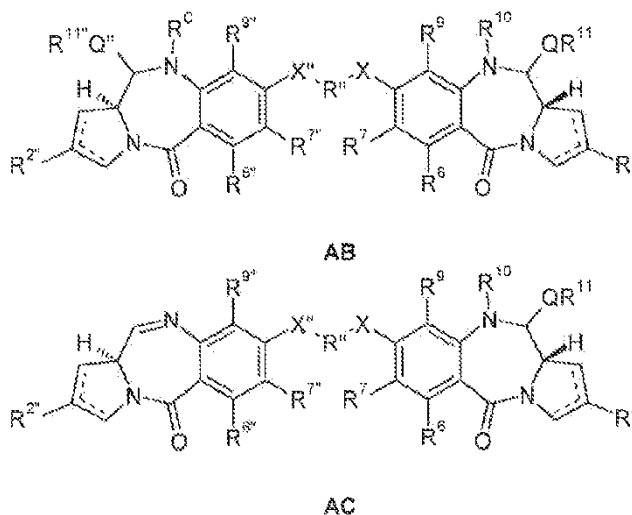
de SEZ6 de la presente descripción se pueden asociar con moléculas de unión a anti-CD3 para reclutar linfocitos T citotóxicos y hacer que ataquen a las células iniciadoras de tumores (tecnología BiTE; véase, por ejemplo, Fuhrmann, S. y col. Annual Meeting of AACR Abstract N.º 5625 (2010)).

- 5 **[0282]** Otros agentes anticancerosos compatibles adicionales incluyen, pero sin limitación, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracildecabazina), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tioepa, clorambucilo, melfalán, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU), busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina y cisdiclorodiaminoplatino (II) (DDP, cisplatino), antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente actinomomicina), bleomicina y antramicina (AMC)) y agentes antimitóticos (por ejemplo, vincristina y vinblastina). Se puede encontrar una lista más exhaustiva de restos terapéuticos en la publicación PCT WO 03/075957 y la Patente de Estados Unidos N.º 2009/0155255.

- [0283]** Como se ha indicado anteriormente, las realizaciones seleccionadas de la presente invención se refieren a moduladores de SEZ6 conjugados tales como conjugados de anticuerpo anti-SEZ6-fármaco que comprenden pirrolobenzodiazepina (PBD) como agente citotóxico. Se apreciará que las PBD son agentes alquilantes que ejercen actividad antitumoral al unirse covalentemente al ADN en el surco menor e inhibir la síntesis de ácido nucleico. A este respecto, se ha demostrado que las PBD poseen propiedades antitumorales potentes a la vez que exhiben una mielodepresión mínima. Las PBD compatibles con la presente invención se pueden unir al modulador de SEZ6 utilizando cualquiera de los diversos tipos de conector (por ejemplo, un conector peptídico que comprende un resto meileimido con un sulfhidrilo libre) y, en ciertas realizaciones, están en forma dimerica (es decir, dímeros de PBD). Algunas PBD compatibles (y conectores opcionales) que se pueden conjugar con los moduladores descritos se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N.º 6.362.331, 7.049.311, 7.189.710, 7.429.658, 7.407.951, 7.741.319, 7.557.099, 8.034.808, 8.163.736, la Patente de Estados Unidos N.º 2011/0256157 y las presentaciones PCT WO2011/130613, WO2011/128650 y WO2011/130616.

Por consiguiente, en realizaciones particularmente preferidas, el modulador comprenderá un anticuerpo anti-SEZ6 conjugado o asociado con uno o más dímeros de PBD (es decir, un ADC de SEZ6-PBD).

- [0284]** En realizaciones particularmente preferidas, las PBD compatibles que se pueden conjugar con los moduladores descritos se describen en la Patente de Estados Unidos N.º 2011/0256157. En esta descripción, puede que se prefieran los dímeros de PBD, es decir, aquellos que comprenden dos restos de PBD. Por lo tanto, los conjugados preferidos de la presente invención son aquellos de fórmula (AB) o (AC):



donde:

las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace entre C1 y C2 o C2 y C3;

- 40  $R^2$  se selecciona independientemente de H, OH, =O, =CH<sub>2</sub>, CN, R, OR, =CH-R<sup>D</sup>, =C(R<sup>D</sup>)<sub>2</sub>, O-SO<sub>2</sub>-R, CO<sub>2</sub>R y COR, y opcionalmente se selecciona adicionalmente de halo o dihalo;

donde R<sup>D</sup> se selecciona independientemente de R, CO<sub>2</sub>R, COR, CHO, CO<sub>2</sub>H, y halo;

R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', NO<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>Sn y halo;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', NO<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>Sn y halo;

- 45 R<sup>10</sup> es un conector que está conectado a un modulador, o fragmento o derivado del mismo, como se ha descrito anteriormente;

Q se selecciona independientemente de O, S y NH;

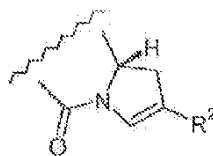
R<sup>11</sup> es H, o R o, donde Q es O, SO<sub>3</sub>M, donde M es un catión metálico;

5 cada uno de R y R' se selecciona independientemente de grupos alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>3-20</sub> y arilo C<sub>5-20</sub>, y opcionalmente, en relación al grupo NRR', R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido; y donde R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, X, Q y R<sup>11</sup> y son como se definen según R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, X, Q y R<sup>11</sup> respectivamente, y R<sup>C</sup> es un grupo de desactivación.

#### Doble enlace

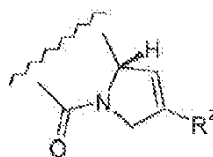
10 [0285] En una realización, no hay ningún doble enlace presente entre C1 y C2, y C2 y C3.

[0286] En una realización, las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace entre C2 y C3, como se muestra a continuación:



15 [0287] En una realización, un doble enlace está presente entre C2 y C3 cuando R<sup>2</sup> es arilo C<sub>5-20</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub>.

[0288] En una realización, las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace entre C1 y C2, como se muestra a continuación:



20 [0289] En una realización, un doble enlace está presente entre C1 y C2 cuando R<sup>2</sup> es arilo C<sub>5-20</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub>.

25 R<sup>2</sup>

[0290] En una realización, R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de H, OH, =O, =CH<sub>2</sub>, CN, R, OR, =CH-R<sup>D</sup>, =C(R<sup>D</sup>)<sub>2</sub>, O-SO<sub>2</sub>-R, CO<sub>2</sub>R y COR, y opcionalmente se selecciona adicionalmente de halo o dihalo.

30 [0291] En una realización, R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de H, OH, =O, =CH<sub>2</sub>, CN, R, OR, =CH-R<sup>D</sup>, =C(R<sup>D</sup>)<sub>2</sub>, O-SO<sub>2</sub>-R, CO<sub>2</sub>R y COR.

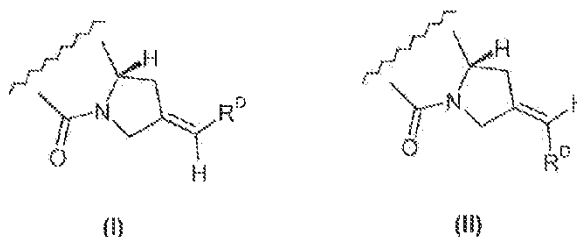
[0292] En una realización, R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de H, =O, =CH<sub>2</sub>, R, =CH-R<sup>D</sup>, y =C(R<sup>D</sup>)<sub>2</sub>.

35 [0293] En una realización, R<sup>2</sup> es independientemente H.

[0294] En una realización, R<sup>2</sup> es independientemente =O.

40 [0295] En una realización, R<sup>2</sup> es independientemente es independientemente =CH<sub>2</sub>.

[0296] En una realización, R<sup>2</sup> es independientemente =CH-R<sup>D</sup>. Dentro del compuesto PBD, el grupo =CH-R<sup>D</sup> puede tener cualquiera de las configuraciones que se muestran a continuación:



45 [0297] En una realización, la configuración es la configuración (I).

**[0298]** En una realización,  $R^2$  es independientemente  $=C(R^D)_2$ .

**[0299]** En una realización,  $R^2$  es independientemente  $=CF_2$ .

5 **[0300]** En una realización,  $R^2$  es independientemente R.

**[0301]** En una realización,  $R^2$  es independientemente arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido.

**[0302]** En una realización,  $R^2$  es independientemente alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido.

10

**[0303]** En una realización,  $R^2$  es independientemente arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido.

**[0304]** En una realización,  $R^2$  es independientemente arilo  $C_{5-7}$  opcionalmente sustituido.

15 **[0305]** En una realización,  $R^2$  es independientemente arilo  $C_{8-10}$  opcionalmente sustituido.

**[0306]** En una realización,  $R^2$  es independientemente fenilo opcionalmente sustituido.

**[0307]** En una realización,  $R^2$  es independientemente naftilo opcionalmente sustituido.

20

**[0308]** En una realización,  $R^2$  es independientemente piridilo opcionalmente sustituido.

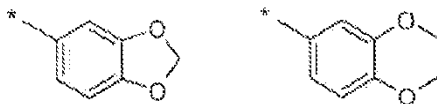
**[0309]** En una realización,  $R^2$  es independientemente quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido.

25 **[0310]** En una realización,  $R^2$  tiene de uno a tres grupos sustituyentes, con más preferencia por 1 y 2, y siendo los grupos con una única sustitución los más preferidos. Los sustituyentes pueden estar en cualquier posición.

**[0311]** Cuando  $R^2$  es un grupo arilo  $C_{5-7}$ , un único sustituyente está preferentemente en un átomo anular que no es adyacente al enlace con la parte remanente del compuesto, es decir, está preferentemente en  $\beta$  o  $\gamma$  respecto al enlace con la parte remanente del compuesto. Por lo tanto, cuando el grupo arilo  $C_{5-7}$  es fenilo, el sustituyente está preferentemente en las posiciones meta o para y más preferentemente está en la posición para.

30

**[0312]** En una realización,  $R^2$  se selecciona de:



35

donde el asterisco indica el punto de unión.

**[0313]** Cuando  $R^2$  es un grupo arilo  $C_{8-10}$ , por ejemplo, quinolinilo o isoquinolinilo, puede tener cualquier número de sustituyentes en cualquier posición de los anillos de quinolina o isoquinolina. En algunas realizaciones, tiene uno, dos o tres sustituyentes, y estos pueden estar en el anillo próximo o distante o en ambos (si hay más de un sustituyente).

40

**[0314]** En una realización, cuando  $R^2$  está opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan de los sustituyentes que se mencionan más adelante en la sección de los sustituyentes.

45

**[0315]** Cuando R está opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan preferentemente de: Halo, Hidroxilo, Éter, Formilo, Acilo, Carboxi, Éster, Aciloxi, Amino, Amido, Acilamido, Aminocarbonilo, Ureido, Nitro, Ciano y Tioéter.

50

**[0316]** En una realización, cuando R o  $R^2$  están opcionalmente sustituidos, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en R, OR, SR,  $NRR'$ ,  $NO_2$ , halo,  $CO_2R$ , COR,  $CONH_2$ ,  $CONHR$ , y  $CONRR'$ .

**[0317]** Cuando  $R^2$  es alquilo  $C_{1-12}$ , el sustituyente opcional puede incluir adicionalmente grupos heterociclilo  $C_{3-20}$  y arilo  $C_{5-20}$ .

55

**[0318]** Cuando  $R^2$  es heterociclilo  $C_{3-20}$ , el sustituyente opcional puede incluir adicionalmente grupos alquilo  $C_{1-12}$  y arilo  $C_{5-20}$ .

**[0319]** Cuando  $R^2$  es un grupo arilo  $C_{5-20}$ , el sustituyente opcional puede incluir adicionalmente grupos heterociclilo  $C_{3-20}$  y alquilo  $C_{1-12}$ .

60



**[0320]** Se entiende que el término «alquilo» abarca las subdases alquénilo y alquínilo, así como también cicloalquilo. Por lo tanto, cuando  $R^2$  es alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido, se entiende que el grupo alquilo contiene opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono, que pueden formar parte de un sistema conjugado. En una realización, el grupo alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido contiene al menos un doble o triple enlace carbono-carbono, y este enlace está conjugado con un doble enlace presente entre C1 y C2 o entre C2 y C3. En una realización, el grupo alquilo  $C_{1-12}$  es un grupo seleccionado de alquilo  $C_{1-12}$  saturado, alquénilo  $C_{2-12}$ , alquínilo  $C_{2-12}$  y cicloalquilo  $C_{3-12}$ .

**[0321]** Si un sustituyente de  $R^2$  es halo, será preferentemente F o Cl, más preferentemente Cl.

**[0322]** Si un sustituyente de  $R^2$  es éter, en algunas realizaciones puede ser un grupo alcoxi, por ejemplo, un grupo alcoxi  $C_{1-7}$  (por ejemplo, metoxi, etoxi) o, en algunas realizaciones, puede ser un grupo ariloxi  $C_{5-7}$  (por ejemplo, fenoxi, piridiloxi, furaniloxi).

**[0323]** Si un sustituyente de  $R^2$  es alquilo  $C_{1-7}$ , puede ser preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo).

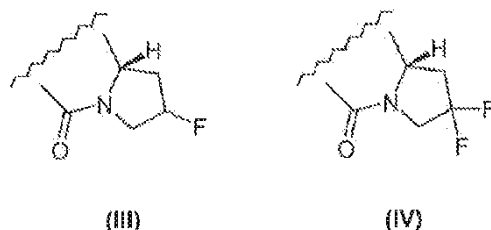
**[0324]** Si un sustituyente de  $R^2$  es heterociclilo  $C_{3-7}$ , en algunas realizaciones puede ser un grupo heterociclilo  $C_6$  que contiene nitrógeno, por ejemplo, morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo. Estos grupos pueden estar enlazados a la parte remanente del resto de PBD a través del átomo de nitrógeno. Estos grupos además pueden estar sustituidos, por ejemplo, con grupos alquilo  $C_{1-4}$ .

**[0325]** Si un sustituyente de  $R^2$  es bis-oxi-alquilenilo  $C_{1-3}$ , este es preferentemente bis-oxi-metileno o bis-oxi-etileno.

**[0326]** Los sustituyentes particularmente preferidos para  $R^2$  incluyen metoxi, etoxi, flúor, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metilpiperazinilo, morfolino y metil-tienilo.

**[0327]** Los grupos particularmente preferidos  $R^2$  incluyen, pero sin limitación, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-bisoximetilen-fenilo, 4-metiltienilo, 4-cianofenilo, 4-fenoxifenilo, quinolin-3-ilo y quinolin-6-ilo, isoquinolin-3-ilo y isoquinolin-6-ilo, 2-tienilo, 2-furanilo, metoxinafenilo y naftilo.

**[0328]** En una realización,  $R^2$  es halo o dihalo. En una realización,  $R^2$  es -F o -F<sub>2</sub>, cuyos sustituyentes se ilustran a continuación como (III) y (IV) respectivamente:



$R^D$

**[0329]** En una realización,  $R^D$  se selecciona independientemente de R, CO<sub>2</sub>R, COR, CHO, CO<sub>2</sub>H, y halo.

**[0330]** En una realización,  $R^D$  es independientemente R.

**[0331]** En una realización,  $R^D$  es independientemente halo.

$R^6$

**[0332]** En una realización,  $R^6$  se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', NO<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>Sn- y Halo.

**[0333]** En una realización,  $R^6$  se selecciona independientemente de H, OH, OR, SH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y Halo.

**[0334]** En una realización,  $R^6$  se selecciona independientemente de H y Halo.

**[0335]** En una realización,  $R^6$  es independientemente H.

**[0336]** En una realización,  $R^6$  y  $R^7$  juntos forman un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, donde p es 1 o 2.

R<sup>7</sup>

- 5 [0337] R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', NO<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>Sn y halo.
- [0338] En una realización, R<sup>7</sup> es independientemente OR.
- 10 [0339] En una realización, R<sup>7</sup> es independientemente OR<sup>7A</sup>, donde R<sup>7A</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.
- [0340] En una realización, R<sup>7A</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> saturado opcionalmente sustituido.
- [0341] En una realización, R<sup>7A</sup> es independientemente alqueno C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido.
- 15 [0342] En una realización, R<sup>7A</sup> es independientemente Me.
- [0343] En una realización, R<sup>7A</sup> es independientemente CH<sub>2</sub>Ph.
- [0344] En una realización, R<sup>7A</sup> es independientemente alilo.
- 20 [0345] En una realización, el compuesto es un dímero donde los grupos R<sup>7</sup> de cada monómero forman juntos un puente dimérico que tiene la fórmula X-R"-X que conecta los monómeros.

R<sup>8</sup>

- 25 [0346] En una realización, el compuesto es un dímero donde los grupos R<sup>8</sup> de cada monómero forman juntos un puente dimérico que tiene la fórmula X-R"-X que conecta los monómeros.
- [0347] En una realización, R<sup>8</sup> es independientemente OR<sup>8A</sup>, donde R<sup>8A</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido.
- 30 [0348] En una realización, R<sup>8A</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> saturado opcionalmente sustituido o alqueno C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido.
- 35 [0349] En una realización, R<sup>8A</sup> es independientemente Me.
- [0350] En una realización, R<sup>8A</sup> es independientemente CH<sub>2</sub>Ph.
- [0351] En una realización, R<sup>8A</sup> es independientemente alilo.
- 40 [0352] En una realización, R<sup>8</sup> y R<sup>7</sup> juntos forman un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, donde p es 1 o 2.
- [0353] En una realización, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos forman un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, donde p es 1 o 2.

R<sup>9</sup>

- 45 [0354] En una realización, R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH<sub>2</sub>, NHR, NRR', NO<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>Sn- y Halo.
- 50 [0355] En una realización, R<sup>9</sup> es independientemente H.
- [0356] En una realización, R<sup>9</sup> es independientemente R u OR.

R y R'

- 55 [0357] En una realización, R se selecciona independientemente de grupos alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, heterociclilo C<sub>3-20</sub> y arilo C<sub>5-20</sub>. Estos grupos se definen cada uno más adelante en la sección de los sustituyentes.
- 60 [0358] En una realización, R es independientemente alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido.
- [0359] En una realización, R es independientemente heterociclilo C<sub>3-20</sub> opcionalmente sustituido.
- [0360] En una realización, R es independientemente arilo C<sub>5-20</sub> opcionalmente sustituido.
- 65

**[0361]** En una realización, R es independientemente alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido.

**[0362]** Anteriormente en relación con R<sup>2</sup> se han descrito diversas realizaciones referentes a grupos alquilo y arilo preferidos, y la identidad y el número de sustituyentes opcionales. Las preferencias indicadas para R<sup>2</sup> al aplicarse a R son aplicables, cuando sea apropiado, a todos los demás grupos R, por ejemplo, cuando R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> o R<sup>9</sup> es R.

**[0363]** Las preferencias para R también se aplican a R'.

**[0364]** En algunas realizaciones de la invención, se proporciona un compuesto que tiene el grupo sustituyente -NRR'. En una realización, R y R' junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido. El anillo puede contener otro heteroátomo, por ejemplo, N, O o S.

**[0365]** En una realización, el propio anillo heterocíclico está sustituido con un grupo R. Cuando hay otro heteroátomo de N presente, el sustituyente puede estar en el heteroátomo de N.

R"

**[0366]** R" es un grupo alquileo C<sub>3-12</sub>, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos, por ejemplo, O, S, N(H), NMe y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina, donde tales anillos están opcionalmente sustituidos.

**[0367]** En una realización, R" es un grupo alquileo C<sub>3-12</sub>, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina.

**[0368]** En una realización, el grupo alquileo está interrumpido opcionalmente por uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y NMe y/o anillos aromáticos, donde tales anillos están opcionalmente sustituidos.

**[0369]** En una realización, el anillo aromático es un grupo arileno C<sub>5-20</sub>, donde el arileno se refiere a un resto divalente obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno de dos átomos anulares aromáticos de un compuesto aromático, donde el resto contiene de 5 a 20 átomos anulares.

**[0370]** En una realización, R" es un grupo alquileo C<sub>3-12</sub>, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos, por ejemplo, O, S, N(H), NMe y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina, donde tales anillos están opcionalmente sustituidos por NH<sub>2</sub>.

**[0371]** En una realización, R" es un grupo alquileo C<sub>3-12</sub>.

**[0372]** En una realización, R" se selecciona de un grupo alquileo C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>11</sub>.

**[0373]** En una realización, R" se selecciona de un grupo alquileo C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>7</sub>.

**[0374]** En una realización, R" se selecciona de un grupo alquileo C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>.

**[0375]** En una realización, R" es un grupo alquileo C<sub>3</sub>.

**[0376]** En una realización, R" es un grupo alquileo C<sub>5</sub>.

**[0377]** Los grupos alquileo enumerados anteriormente pueden estar opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina, donde tales anillos están opcionalmente sustituidos.

**[0378]** Los grupos alquileo enumerados anteriormente pueden estar opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina.

**[0379]** Los grupos alquileo enumerados anteriormente pueden ser grupos alquileo alifáticos lineales no sustituidos.

X

**[0380]** En una realización, X se selecciona de O, S, o N(H).

**[0381]** Preferentemente, X es O.

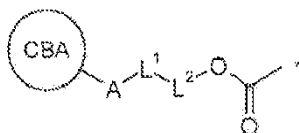
R<sup>10</sup>

**[0382]** Preferentemente, los conectores compatibles tales como los que se han descrito anteriormente unen un modulador de SEZ6 (CBA/Ab/M) con un resto D correspondiente a un fármaco PBD a través de uno o más enlaces covalentes en la posición de  $R^{10}$  (es decir, N10). El conector es un resto bifuncional o multifuncional que se puede utilizar para unir uno o más restos correspondientes a un fármaco (D) y un modulador (preferentemente un anticuerpo) para formar conjugados anticuerpo-fármaco (ADC). El conector (L) puede ser estable fuera de una célula, es decir, extracelular, o puede escindirse por acción de una enzima, hidrólisis u otras condiciones metabólicas. Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) se pueden preparar convenientemente utilizando un conector que tenga una funcionalidad reactiva para unir el resto de fármaco con el anticuerpo. Un tiol de una cisteína o una amina, por ejemplo, el N-terminal o una cadena lateral de un aminoácido tal como la lisina, del anticuerpo (Ab) puede formar un enlace con un grupo funcional de un conector o reactivo espaciador, el resto de fármaco PBD (D) o el fármaco-reactivo conector (D-L).

**[0383]** Muchos grupos funcionales del conector enlazado en la posición N10 del resto de PBD pueden ser útiles para la reacción con el agente de unión celular. Por ejemplo, se pueden formar enlaces de tipo éster, tioéster, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, urea, tiourea, éter, tioéter o disulfuro por reacción de los intermedios de conector-fármaco PBD y el agente de unión celular.

**[0384]** En otra realización, el conector puede estar sustituido con grupos que modulen la agregación, solubilidad o reactividad. Por ejemplo, un sustituyente sulfonato puede incrementar la hidrosolubilidad del reactivo y facilitar la reacción de acoplamiento del reactivo conector con el anticuerpo o el resto de fármaco, o facilitar la reacción de acoplamiento de Ab-L con D o D-L con Ab, dependiendo de la ruta sintética empleada para preparar el ADC.

**[0385]** En una realización preferida,  $R^{10}$  es un grupo:



donde el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, CBA es un agente de unión celular/modulador,  $L^1$  es un conector, A es un grupo conector que conecta  $L^1$  con el agente de unión celular,  $L^2$  es un enlace covalente, o junto con  $-OC(=O)-$  forma un conector autodestructivo, y  $L^1$  o  $L^2$  es un conector autoescindible.

**[0386]**  $L^1$  es preferentemente el conector escindible, y se puede considerar el detonante de la activación del conector para su escisión.

**[0387]** Como se ha analizado anteriormente en la sección de los conectores, la naturaleza de  $L^1$  y  $L^2$ , cuando estén presentes, puede variar mucho. Estos grupos se eligen dependiendo de sus características de escisión, que pueden venir dictadas por las condiciones en el sitio donde se suministre el conjugado. Se prefieren aquellos conectores que son escindidos por acción de enzimas, aunque también se pueden utilizar conectores que pueden ser escindidos por cambios en el pH (por ejemplo, lábiles en medio ácido o básico), la temperatura o por irradiación (por ejemplo, fotolábiles). Los conectores que se pueden escindir en condiciones reductoras u oxidantes también pueden ser útiles en la presente invención.

**[0388]**  $L^1$  puede comprender una secuencia contigua de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos puede ser el sustrato diana de la escisión enzimática, lo cual permite liberar así  $R^{10}$  de la posición N10.

**[0389]** En una realización,  $L^1$  puede escindirse por acción de una enzima. En una realización, la enzima es una esterasa o una peptidasa.

**[0390]** En una realización,  $L^2$  está presente y junto con  $-C(=O)O-$  forma un conector autodestructivo. En una realización,  $L^2$  es un sustrato de la actividad enzimática, lo cual permite liberar así  $R^{10}$  de la posición N10.

**[0391]** En una realización, cuando  $L^1$  puede escindirse por la acción de una enzima y  $L^2$  está presente, la enzima escinde el enlace entre  $L^1$  y  $L^2$ .

**[0392]** En lo que respecta al enlace del conector elegido a una PBD seleccionada, el grupo  $R^C$  se puede eliminar de la posición N10 de ciertos restos de PBD para obtener un enlace imina N10-C11, una carbinolamina, una carbinolamina sustituida, cuando  $QR^{11}$  es  $OSO_3M$ , un aducto de bisulfito, una tiocarbinolamina, una tiocarbinolamina sustituida o una carbinolamina sustituida.

**[0393]** En una realización,  $R^C$  puede ser un grupo protector que se puede eliminar para obtener un enlace imina N10-C11, una carbinolamina, una carbinolamina sustituida o, cuando  $QR^{11}$  es  $OSO_3M$ , un aducto de bisulfito. En una realización,  $R^C$  es un grupo protector que se puede eliminar para obtener un enlace imina N10-C11.

**[0394]** Se pretende que el grupo  $R^C$  se pueda eliminar en las mismas condiciones que las requeridas para eliminar el grupo  $R^{10}$ , por ejemplo, para obtener un enlace imina N10-C11, una carbinolamina, etc. El grupo desactivante actúa como grupo protector para la funcionalidad deseada en la posición N10. Se pretende que el grupo desactivante no sea reactivo respecto a un agente de unión celular. Por ejemplo,  $R^C$  no es el mismo que  $R^L$ .

**[0395]** Los compuestos que tienen un grupo desactivante se pueden utilizar como intermedios en la síntesis de dímeros que tengan un monómero imina. Como alternativa, los compuestos que tienen un grupo desactivante se pueden utilizar como conjugados, donde el grupo desactivante se elimina en la posición diana para obtener una imina, una carbinolamina, una carbinolamina sustituida, etc. Por lo tanto, en esta realización, el grupo desactivante se puede denominar grupo protector de nitrógeno que se puede eliminar terapéuticamente, tal como se define en el documento WO 00/12507.

**[0396]** En una realización, el grupo  $R^C$  se puede eliminar en las condiciones que escinden el conector  $R^L$  del grupo  $R^{10}$ . Por lo tanto, en una realización, el grupo desactivante puede escindirse por acción de una enzima.

**[0397]** En una realización alternativa, el grupo desactivante se puede escindir antes de conectar el conector  $R^L$  con el modulador. En esta realización, el grupo desactivante se puede eliminar en condiciones que no escinden el conector  $R^L$ .

**[0398]** Cuando un compuesto incluye un grupo funcional  $G^1$  para formar una conexión con el agente de unión celular, el grupo desactivante se puede eliminar antes de añadir o desenmascarar  $G^1$ .

**[0399]** El grupo desactivante se puede utilizar como parte de una estrategia de protección de grupos para garantizar que solamente una de las unidades monoméricas de un dímero se conecte a un agente de unión celular.

**[0400]** El grupo desactivante se puede utilizar como enmascarante para un enlace imina N10-C11. El grupo desactivante se puede eliminar en el momento donde se necesite la funcionalidad imina en el compuesto. El grupo desactivante también es un enmascarante para una carbinolamina, una carbinolamina sustituida y un aducto de bisulfito, como se ha descrito anteriormente.

**[0401]** En una realización,  $R^C$  es un grupo protector de tipo carbamato.

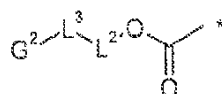
**[0402]** En una realización, el grupo protector de tipo carbamato se selecciona de: Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Psec, Cbz y PNZ.

**[0403]** Opcionalmente, el grupo protector de tipo carbamato se selecciona además entre Moc.

**[0404]** En una realización,  $R^C$  es un grupo conector  $R^L$  que carece del grupo funcional para la conexión con el agente de unión celular.

**[0405]** Esta solicitud se refiere en particular a los grupos  $R^C$  que son carbamatos.

**[0406]** En una realización,  $R^C$  es un grupo:



donde el asterisco indica el punto de unión a la posición N10,  $G^2$  es un grupo terminal,  $L^3$  es un enlace covalente o un conector escindible  $L^1$ ,  $L^2$  es un enlace covalente, o junto con  $OC(=O)$  forma un conector autodestructivo.

Cuando  $L^3$  y  $L^2$  son ambos enlaces covalentes,  $G^2$  y  $OC(=O)$  forman juntos un grupo protector de tipo carbamato como el que se ha definido anteriormente.

**[0407]**  $L^1$  es como se define anteriormente en relación con  $R^{10}$ .

**[0408]**  $L^2$  es como se define anteriormente en relación con  $R^{10}$ .

**[0409]** A continuación se describen varios grupos terminales, incluidos aquellos basados en grupos protectores conocidos.

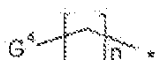
**[0410]** En una realización,  $L^3$  es un conector autoescindible  $L^1$ , y  $L^2$ , junto con  $OC(=O)$ , forma un conector autodestructivo. En esta realización,  $G^2$  es Ac (acetilo) o Moc, o un grupo protector de tipo carbamato seleccionado de: Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Psec, Cbz y PNZ. Opcionalmente, el grupo protector de tipo carbamato se selecciona además entre Moc.

**[0411]** En otra realización,  $G^2$  es un grupo acilo  $-C(=O)G^3$ , donde  $G^3$  se selecciona de alquilo (incluidos cicloalquilo, alqueno y alquino), heteroalquilo, heterociclo y arilo (incluidos heteroarilo y carboarilo). Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos. El grupo acilo junto con un grupo amino de  $L^3$  o  $L^2$ , cuando proceda, puede formar un enlace amida. El grupo acilo junto con un grupo hidroxilo de  $L^3$  o  $L^2$ , cuando proceda, puede formar un enlace de éster.

**[0412]** En una realización,  $G^3$  es heteroalquilo. El grupo heteroalquilo puede comprender polietilenglicol. El grupo heteroalquilo puede tener un heteroátomo, tal como O o N, adyacente al grupo acilo, para formar así un grupo carbamato o carbonato, cuando proceda, con un heteroátomo presente en el grupo  $L^3$  o  $L^2$ , cuando proceda.

**[0413]** En una realización,  $G^3$  se selecciona de  $NH_2$ ,  $NHR$  y  $NRR'$ . Preferentemente,  $G^3$  es  $NRR'$ .

**[0414]** En una realización,  $G^2$  es el grupo:



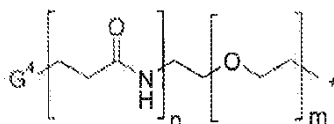
donde el asterisco indica el punto de unión a  $L^3$ ,  $n$  es de 0 a 6 y  $G^4$  se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR,  $CONH_2$ ,  $CONHR$ ,  $CONRR'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR$ ,  $NRR'$ ,  $NO_2$ , y halo. Los grupos OH, SH,  $NH_2$  y  $NHR$  están protegidos. En una realización,  $n$  es de 1 a 6, y preferentemente  $n$  es 5. En una realización,  $G^4$  es OR, SR, COOR,  $CONH_2$ ,  $CONHR$ ,  $CONRR'$ , y  $NRR'$ . En una realización,  $G^4$  es OR, SR, y  $NRR'$ . Preferentemente,  $G^4$  se selecciona de OR y  $NRR'$ , mucho más preferentemente  $G^4$  es OR. Mucho más preferentemente,  $G^4$  es OMe.

**[0415]** En una realización, el grupo  $G^2$  es:



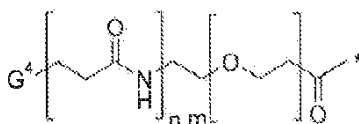
donde el asterisco indica el punto de unión a  $L^3$ , y  $n$  y  $G^4$  son como se definen anteriormente.

**[0416]** En una realización, el grupo  $G^2$  es:



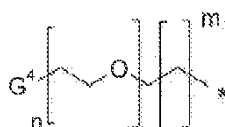
donde el asterisco indica el punto de unión a  $L^3$ ,  $n$  es 0 o 1,  $m$  es de 0 a 50, y  $G^4$  se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR,  $CONH_2$ ,  $CONHR$ ,  $CONRR'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR$ ,  $NRR'$ ,  $NO_2$ , y halo. En una realización preferida,  $n$  es 1 y  $m$  es de 0 a 10, de 1 a 2, preferentemente de 4 a 8, y mucho más preferentemente 4 u 8. En otra realización,  $n$  es 1 y  $m$  es de 10 a 50, preferentemente de 20 a 40. Los grupos OH, SH,  $NH_2$  y  $NHR$  están protegidos. En una realización,  $G^4$  es OR, SR, COOR,  $CONH_2$ ,  $CONHR$ ,  $CONRR'$ , y  $NRR'$ . En una realización,  $G^4$  es OR, SR, y  $NRR'$ . Preferentemente,  $G^4$  se selecciona de OR y  $NRR'$ , mucho más preferentemente  $G^4$  es OR. Preferentemente,  $G^4$  es OMe.

**[0417]** En una realización, el grupo  $G^2$  es:



donde el asterisco indica el punto de unión a  $L^3$ , y  $n$ ,  $m$  y  $G^4$  son como se definen anteriormente.

**[0418]** En una realización, el grupo  $G^2$  es:

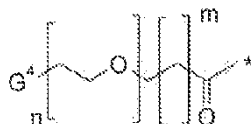


donde  $n$  es 1-20,  $m$  es 0-6, y  $G^4$  se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR,  $CONH_2$ ,  $CONHR$ ,  $CONRR'$ ,  $NH_2$ ,  $NHR$ ,  $NRR'$ ,  $NO_2$ , y halo. En una realización,  $n$  es de 10 a 50, preferentemente de 20 a 40. En

una realización, n es 1. En una realización, m es 1. Los grupos OH, SH, NH<sub>2</sub> y NHR están protegidos. En una realización, G<sup>4</sup> es OR, SR, COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR, CONRR', y NRR'. En una realización, G<sup>4</sup> es OR, SR, y NRR'. Preferentemente, G<sup>4</sup> se selecciona de OR y NRR', mucho más preferentemente G<sup>4</sup> es OR. Preferentemente, G<sup>4</sup> es OMe.

5

[0419] En una realización, el grupo G<sup>2</sup> es:



10 donde el asterisco indica el punto de unión a L<sup>3</sup>, y n, m y G<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

[0420] En cada una de las realizaciones anteriores, G<sup>4</sup> puede ser OH, SH, NH<sub>2</sub> y NHR. Estos grupos están preferentemente protegidos.

15 [0421] En una realización, OH está protegido con Bzl, TBDMS, o TBDPS.

[0422] En una realización, SH está protegido con Ac, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, o Trt.

[0423] En una realización, NH<sub>2</sub> o NHR están protegidos con Boc, Moc, Z-Cl, Fmoc, Z o Alloc.

20

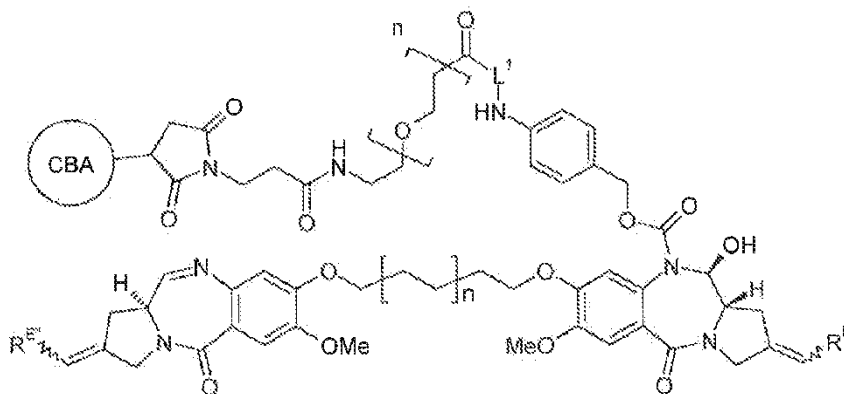
[0424] En una realización, el grupo G<sup>2</sup> está presente combinado con un grupo L<sup>3</sup>, cuyo grupo es un dipéptido.

[0425] El grupo desactivante no está destinado a la conexión con el modulador. Por lo tanto, el otro monómero presente en el dímero actúa como punto de conexión con el modulador a través de un conector. Por consiguiente, se prefiere que la funcionalidad presente en el grupo desactivante no esté disponible para reaccionar con un modulador. Por lo tanto, preferentemente se evitan grupos funcionales tales como OH, SH, NH<sub>2</sub>, COOH. Sin embargo, la funcionalidad puede estar presente en el grupo desactivante si está protegida, como se ha descrito anteriormente.

25

[0426] Por lo tanto, según las enseñanzas en el presente documento, una realización de la invención comprende un conjugado que comprende un compuesto:

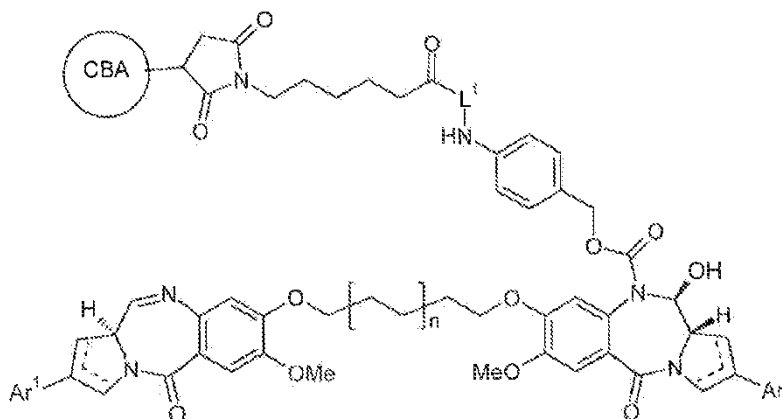
30



donde CBA es un agente de unión celular/modulador, y n es 0 o 1. L<sup>1</sup> es como se define previamente, y cada uno de R<sup>E</sup> y R<sup>E'</sup> se selecciona independientemente de H o R<sup>D</sup>.

35

[0427] En otra realización, el conjugado comprende un compuesto:



donde CBA es un agente de unión celular/modulador,  $L^1$  es como se ha definido previamente,  $Ar^1$  y  $Ar^2$  son cada uno independientemente arilo  $C_{5-20}$  opcionalmente sustituido, y  $n$  es 0 o 1.

5

**[0428]** Los expertos en la técnica apreciarán que otros dímeros de PBD simétricos y asimétricos y conectores son compatibles con la presente invención, y estos se podrían seleccionar sin necesidad de demasiada experimentación sobre la base de las enseñanzas en el presente documento y la técnica anterior.

- 10 **[0429]** Otro aspecto de la invención incluye ADC que comprenden radioisótopos. Los radioisótopos ilustrativos que pueden ser compatibles con tales realizaciones incluyen, pero sin limitación, yodo ( $^{131}I$ ,  $^{125}I$ ,  $^{123}I$ ,  $^{121}I$ ), carbono ( $^{14}C$ ), cobre ( $^{62}Cu$ ,  $^{64}Cu$ ,  $^{67}Cu$ ), azufre ( $^{35}S$ ), tritio ( $^3H$ ), indio ( $^{115}In$ ,  $^{113}In$ ,  $^{112}In$ ,  $^{111}In$ ), bismuto ( $^{212}Bi$ ,  $^{213}Bi$ ), tecnecio ( $^{99}Tc$ ), talio ( $^{201}Tl$ ), galio ( $^{68}Ga$ ,  $^{67}Ga$ ), paladio ( $^{103}Pd$ ), molibdeno ( $^{99}Mo$ ), xenón ( $^{133}Xe$ ), flúor ( $^{18}F$ ),  $^{153}Sm$ ,  $^{177}Lu$ ,  $^{159}Gd$ ,  $^{149}Pm$ ,  $^{140}La$ ,  $^{175}Yb$ ,  $^{166}Ho$ ,  $^{90}Y$ ,  $^{47}Sc$ ,  $^{186}Re$ ,  $^{188}Re$ ,  $^{142}Pr$ ,  $^{105}Rh$ ,  $^{97}Ru$ ,  $^{68}Ge$ ,  $^{57}Co$ ,  $^{65}Zn$ ,  $^{85}Sr$ ,  $^{32}P$ ,  $^{153}Gd$ ,  $^{169}Yb$ ,  $^{51}Cr$ ,  $^{54}Mn$ ,  $^{75}Se$ ,  $^{113}Sn$ ,  $^{117}Sn$ ,  $^{225}Ac$ ,  $^{76}Br$ , y  $^{211}At$ . También se dispone de otros radionucleidos como agentes terapéuticos y de diagnóstico, especialmente aquellos comprendidos en el intervalo de energía de 60 a 4000 keV. Dependiendo de la afección que se deba tratar y el perfil terapéutico deseado, los expertos en la técnica podrán seleccionar fácilmente el radioisótopo adecuado para su uso con los moduladores descritos.

- 20 **[0430]** Los moduladores de SEZ6 de la presente descripción también se pueden conjugar con un resto terapéutico o fármaco que modifique una respuesta biológica determinada (por ejemplo, modificadores de la respuesta biológica o BRM). Es decir, no se debe interpretar que los agentes o restos terapéuticos compatibles con la presente invención se limiten a los agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, en casos particularmente preferidos, el resto de fármaco puede ser una proteína o polipéptido o fragmento de los mismos que posea una actividad biológica deseada. Dichas proteínas pueden incluir, por ejemplo, una toxina tal como abrina, ricina A, Onconasa (u otra RNasa citotóxica), exotoxina de *Pseudomonas*, toxina cólica o toxina diftérica; una proteína tal como el factor de la necrosis tumoral,  $\alpha$ -interferón,  $\beta$ -interferón, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, activador tisular del plasminógeno, un agente apoptótico, por ejemplo, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , AIM I (véase la Publicación Internacional N.º WO 97/33899), AIM II (véase la Publicación Internacional N.º WO 97/34911), ligando Fas (Takahashi y col., 1994, *J. Immunol.*, 6:1567), y VEGF (véase la Publicación Internacional N.º WO 99/23105), un agente trombótico o un agente antiangiogénico, por ejemplo, angiostatina o endostatina; o un modificador de la respuesta biológica tal como, por ejemplo, una linfocina (por ejemplo, interleucina-1 («IL-1»), interleucina-2 («IL-2»), interleucina-6 («IL-6»), factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos («GM-CSF») y factor de estimulación de colonias de granulocitos («G-CSF»), o un factor de crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento («GH»)). Como se ha expuesto anteriormente, en la técnica se conocen procedimientos para fusionar o conjugar moduladores con restos polipeptídicos. Además de las referencias en cuestión descritas previamente, véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.336.603; 5.622.929; 5.359.046; 5.349.053; 5.447.851, y 5.112.946; documentos EP 307.434; EP 367.166; Publicaciones PCT WO 96/04388 y WO 91/06570; Ashkenazi y col., 1991, *PNAS USA* 88:10535; Zheng y col., 1995, *J Immunol* 154:5590; y Vil y col., 1992, *PNAS USA* 89:11337. Además, como se ha expuesto anteriormente, no se requiere que la asociación de un modulador con tales restos sea necesariamente directa, sino que puede tener lugar a través de secuencias conectoras. Como se ha indicado previamente, dichas moléculas conectoras normalmente se conocen en la técnica y se describen en Denardo y col., 1998, *Clin Cancer Res* 4:2483; Peterson y col., 1999, *Bioconjug Chem* 10:553; Zimmerman y col., 1999, *Nucl Med Biol* 26:943; Garnett, 2002, *Adv Drug Deliv Rev* 53:171.

45

#### IX. Diagnósticos y cribado

##### A. Diagnósticos

- 50 **[0431]** En otros casos adicionales, la descripción proporciona procedimientos *in vitro* o *in vivo* para detectar, diagnosticar o monitorizar trastornos proliferativos y procedimientos para cribar células de un paciente con el fin de



identificar células tumorigénicas, incluidas las CSC. Dichos procedimientos incluyen la identificación de un individuo que padece cáncer para tratar o monitorizar el avance de un cáncer que comprende poner en contacto al paciente o una muestra obtenida a partir del paciente (es decir, ya sea *in vivo* o *in vitro*) con un modulador como los descritos en el presente documento y detectar la presencia o ausencia, o el nivel de asociación del modulador con moléculas diana ligadas o libres en la muestra. En casos particularmente preferidos, el modulador comprenderá un marcador detectable o molécula indicadora como se describe en el presente documento.

**[0432]** En algunos casos, la asociación del modulador, tal como un anticuerpo, con células particulares en la muestra denota probablemente que la muestra puede contener CSC, lo cual indica que el individuo que padece cáncer puede tratarse de forma eficaz con un modulador como los que se describen en el presente documento. Los procedimientos pueden comprender además una etapa de comparación del nivel de unión con un control. Por el contrario, cuando el modulador sea una construcción de Fc, las propiedades de unión se pueden aprovechar y monitorizar (directa o indirectamente, *in vivo* o *in vitro*) cuando esté en contacto con la muestra para proporcionar la información deseada.

**[0433]** Los procedimientos de ensayo compatibles ilustrativos incluyen radioinmunoensayos, inmunoensayos enzimáticos, ensayos de unión competitiva, inmunoensayo de fluorescencia, ensayos de inmunotransferencia, análisis por inmunotransferencia de Western, ensayos de citometría de flujo y ensayos ELISA. Los diagnósticos o teragnósticos *in vivo* compatibles pueden comprender técnicas de tomografía o monitorización reconocidas en la técnica tales como tomografía por resonancia magnética, tomografía computarizada (por ejemplo, escaneo CAT), tomografía de positrones (por ejemplo, escaneo PET), radiografía, ultrasonidos, etc., como sabrán los expertos en la técnica.

**[0434]** En otro caso, la descripción proporciona un procedimiento para analizar el avance del cáncer y/o la patogénesis *in vivo*. En otro caso, el análisis del avance del cáncer y/o la patogénesis *in vivo* comprende determinar el alcance del avance del tumor. En otro caso, el análisis comprende identificar el tumor. En otro caso, el análisis del avance del tumor se realiza en el tumor primario. En otro caso, el análisis se realiza a lo largo del tiempo dependiendo del tipo de cáncer, como sabrá un experto en la técnica. En otro caso, se realiza otro análisis *in vivo* de los tumores secundarios que se originan a partir de células metastásicas del tumor primario. En otro caso, se analizan el tamaño y la forma de los tumores secundarios. En algunos casos, se realiza otro análisis *ex vivo*.

**[0435]** En otro caso, la descripción proporciona un procedimiento para analizar el avance del cáncer y/o la patogénesis *in vivo* que incluye la determinación de la metástasis celular o la detección y cuantificación del nivel de células tumorales circulantes. En aún otro caso, el análisis de la metástasis celular comprende la determinación del crecimiento progresivo de células en un sitio que es discontinuo respecto al tumor primario. En otro caso, el sitio de análisis de la metástasis celular comprende la ruta de la diseminación neoplásica. En algunos casos, las células se pueden dispersar a través de la vasculatura sanguínea, los ganglios linfáticos, dentro de las cavidades corporales o combinaciones de los mismos. En otro caso, el análisis de la metástasis celular se lleva a cabo en vista de la migración, diseminación, extravasación, proliferación celular o combinaciones de las mismas.

**[0436]** Por consiguiente, en un caso particularmente preferido, los moduladores de la presente descripción se pueden utilizar para detectar y cuantificar los niveles de SEZ6 en una muestra de un paciente (por ejemplo, plasma o sangre), que, a su vez, se puede utilizar para detectar, diagnosticar o monitorizar trastornos asociados con SEZ6, incluidos los trastornos proliferativos. En casos relacionados, los moduladores de la presente descripción se pueden utilizar para detectar, monitorizar y/o cuantificar células tumorales circulantes *in vivo* o *in vitro* (véase, por ejemplo, el documento WO 2012/0128801). En otros casos preferidos adicionales, las células tumorales circulantes pueden comprender células madre cancerosas.

**[0437]** En ciertos ejemplos, las células tumorigénicas en un sujeto o una muestra de un sujeto se pueden evaluar o caracterizar utilizando los moduladores descritos antes de la terapia o régimen para establecer un punto de referencia. En otros ejemplos, la muestra deriva de un sujeto que ha sido tratado. En algunos ejemplos, la muestra se extrae del sujeto al menos aproximadamente 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 30, 60, 90 días, 6 meses, 9 meses, 12 meses o >12 meses después de que el sujeto comience o finalice el tratamiento. En ciertos ejemplos, las células tumorigénicas se evalúan o caracterizan después de un número determinado de dosis (por ejemplo, después de 2, 5, 10, 20, 30 o más dosis de una terapia). En otros ejemplos, las células tumorigénicas se caracterizan o evalúan 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o un periodo más prolongado después de haber recibido una o más terapias.

**[0438]** En otro aspecto, y como se analiza con más detalle a continuación, la presente descripción proporciona kits para detectar, monitorizar o diagnosticar un trastorno hiperproliferativo, identificar un individuo que padezca un trastorno de este tipo para su posible tratamiento o monitorizar el avance (o la regresión) del trastorno en un paciente, donde el kit comprende un modulador como los descritos en el presente documento y reactivos para detectar el impacto del modulador en una muestra.

**[0439]** Otro aspecto más de la presente descripción comprende el uso de SEZ6 marcado para la

inmunohistoquímica (IHC). A este respecto, se puede utilizar IHC de SEZ6 como herramienta de diagnóstico para facilitar el diagnóstico de diversos trastornos proliferativos y monitorizar la respuesta potencial a tratamientos, incluida la terapia con un modulador de SEZ6. Se pueden realizar ensayos para el diagnóstico compatibles en tejidos que han sido fijados químicamente (incluyendo, pero sin limitación: formaldehído, glutaraldehído, tetraóxido de osmio, 5 dicromato de potasio, ácido acético, alcoholes, sales de cinc, cloruro mercúrico, tetraóxido de cromo y ácido pícrico) y embebidos (incluyendo, pero sin limitación: metacrilato de glicol, parafina y resinas) o conservados por congelación. Como se analiza con más detalle a continuación, dichos ensayos se podrían utilizar como guía para decisiones sobre el tratamiento y para determinar los periodos y los regímenes de dosificación.

#### 10 B. Cribado

**[0440]** En ciertos casos, los moduladores también se pueden utilizar para cribar o identificar compuestos o agentes (por ejemplo, fármacos) que alteran una función o la actividad de células tumorígenicas o su progenie al interactuar con un antígeno (por ejemplo, sus componentes genotípicos o fenotípicos). Dichos compuestos y 15 agentes pueden ser fármacos potenciales que se pueden cribar para el tratamiento de un trastorno proliferativo, por ejemplo. En un caso, un sistema o procedimiento incluye células tumorígenicas que comprenden SEZ6 y un compuesto o agente (por ejemplo, fármaco), donde las células y el compuesto o agente están en contacto entre sí. En dichos casos, las células en cuestión pueden haber sido identificadas, monitorizadas y/o enriquecidas utilizando los moduladores descritos.

20

**[0441]** En otro caso más, un procedimiento incluye poner en contacto, directa o indirectamente, células tumorígenicas o su progenie con un agente o compuesto de prueba y determinar si el agente o compuesto de prueba modula una actividad o función de las células tumorígenicas asociadas con el antígeno. Un ejemplo de una interacción directa es la interacción física, mientras que una interacción indirecta incluye la acción de una composición sobre una 25 molécula intermedia que, a su vez, actúa sobre la entidad de referencia (por ejemplo, célula o cultivo celular). Las actividades o funciones ilustrativas que se pueden modular incluyen cambios en la morfología o viabilidad de las células, expresión de un marcador, diferenciación o desdiferenciación, respiración celular, actividad mitocondrial, integridad de la membrana, maduración, proliferación, viabilidad, apoptosis o muerte celular.

30 **[0442]**

Los procedimientos para cribar e identificar agentes y compuestos incluyen aquellos adecuados para un cribado de alto rendimiento, que incluyen matrices de células (por ejemplo, micromatrices) situadas o colocadas, opcionalmente en posiciones o lugares predeterminados. Por ejemplo, las células se pueden colocar o situar (presiembrar) en una cubeta, tubo, matraz, botella rotatoria o placa de cultivo (por ejemplo, una única cubeta o placa de múltiples pocillos tal como una cubeta o placa de 8, 16, 32, 64, 96, 384 y 1536 pocillos). Los procedimientos de 35 manipulación manuales o robóticos de alto rendimiento pueden sondear interacciones químicas y determinar los niveles de expresión de muchos genes en un periodo corto. Se han desarrollado técnicas que emplean señales moleculares (por ejemplo, a través de fluoróforos) y análisis automáticos que procesan información a una velocidad muy elevada (véase, por ejemplo, a Pinhasov y col., Comb. Chem. High Throughput Screen. 7:133 (2004)). Por ejemplo, la tecnología de micromatrices se ha utilizado de forma generalizada para sondear las interacciones de miles de genes a la vez, al tiempo que se proporciona información sobre genes específicos (véase, por ejemplo, a Mocellin y Rossi, Adv. Exp. Med. Biol. 593:19 (2007)).

40

**[0443]** Las bibliotecas que se pueden cribar incluyen, por ejemplo, bibliotecas de moléculas pequeñas, bibliotecas de expresión en fagos, bibliotecas de expresión en levaduras de anticuerpos completamente humanos 45 (Adimab, LLC), bibliotecas de ARNip y vectores de transfección adenovirales.

#### X. Preparaciones farmacéuticas y usos terapéuticos

##### A. Formulaciones y vías de administración

50

**[0444]** Dependiendo de la forma del modulador junto con cualquier conjugado opcional, el modo de administración deseado, la enfermedad que se esté tratando o monitorizando y otras muchas variables, las composiciones de la invención se pueden formular según se desee utilizando técnicas reconocidas en la técnica. En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas de la invención se pueden administrar puras o con una cantidad 55 mínima de componentes adicionales mientras que otras se pueden formular opcionalmente para que contengan portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, a Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20ª ed. (2003); Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª ed., Lippencott Williams y Wilkins (2004); Kibbe y col., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª ed., 60 Pharmaceutical Press (2000)). Diversos portadores farmacéuticamente aceptables, que incluyen vehículos, adyuvantes y diluyentes, se pueden adquirir fácilmente de muchas fuentes comerciales. Además, también se dispone de un surtido de sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes reguladores del pH y tamponantes, agentes reguladores de la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares. Ciertos portadores ilustrativos no limitantes incluyen solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y 65 combinaciones de los mismos.

**[0445]** Más particularmente, se apreciará que, en algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas de la invención se pueden administrar puras o con una cantidad mínima de componentes adicionales. En cambio, los moduladores de SEZ6 de la presente invención se pueden formular opcionalmente para que contengan portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, que comprenden excipientes y auxiliares que son muy conocidos en la técnica, y son sustancias relativamente inertes que facilitan la administración del modulador o que ayudan a procesar los compuestos activos para obtener preparados que están farmacéuticamente optimizados para el suministro al sitio de acción. Por ejemplo, un excipiente puede conferir forma o consistencia, o actuar como diluyente para mejorar las propiedades farmacocinéticas o la estabilidad del modulador. Los excipientes o aditivos adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes estabilizantes, agentes humectantes y emulsionantes, sales para variar la osmolaridad, agentes encapsulantes, tampones y potenciadores de la penetración cutánea. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en una forma liofilizada y reconstituir en, por ejemplo, solución salina tamponada, antes de su administración.

**[0446]** Los moduladores descritos para la administración sistémica se pueden formular para la administración entérica, parenteral o tópica. De hecho, estos tres tipos de formulación se pueden utilizar simultáneamente para conseguir una administración sistémica del principio activo. Se exponen excipientes así como formulaciones para el suministro de fármacos parenteral y no parenteral en Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20ª Ed. Mack Publishing (2000). Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles. Además, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos según proceda para suspensiones de inyección oleosas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, poli(láctido) sustituido con hexilo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión e incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes. También se pueden utilizar liposomas para encapsular el agente para su suministro a la célula.

**[0447]** Las formulaciones adecuadas para la administración entérica incluyen cápsulas de gelatina dura o blanda, píldoras, comprimidos, incluidos los comprimidos recubiertos, elixires, suspensiones, jarabes o inhalaciones y formas de liberación controlada de los mismos.

**[0448]** En general, los compuestos y las composiciones de la invención, que comprenden moduladores de SEZ6 se pueden administrar *in vivo* a un sujeto que lo necesite, a través de diversas vías, que incluyen, pero sin limitación, la vía oral, intravenosa, intraarterial, subcutánea, parenteral, intranasal, intramuscular, intracraneal, intracardiaca, intraventricular, intratraqueal, bucal, rectal, intraperitoneal, intradérmica, tópica, transdérmica e intratecal, o bien por implantación o inhalación. Las composiciones en cuestión se pueden formular como preparados en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas; que incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, enemas, inyecciones, inhaladores y aerosoles. La formulación y la vía de administración adecuadas se pueden seleccionar según la aplicación y el régimen terapéutico deseados.

## B. Dosificaciones

**[0449]** De forma similar, el régimen de dosificación particular, es decir, la dosis, la duración y la repetición, dependerán del individuo particular y de los antecedentes médicos del individuo, así como también de consideraciones empíricas tales como las propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, semivida, tasa de depuración, etc.). La frecuencia de la administración se puede determinar y ajustar durante el curso de la terapia, y se basa en reducir el número de células tumorigénicas o proliferativas, mantener la reducción de tales células neoplásicas, reducir la proliferación de células neoplásicas o retardar el desarrollo de metástasis. En otras realizaciones, la dosis administrada se puede ajustar o atenuar para controlar efectos secundarios y/o toxicidad potenciales. Como alternativa, pueden ser adecuadas las formulaciones de liberación continua prolongada de una composición terapéutica en cuestión.

**[0450]** En general, los moduladores de la descripción se pueden administrar en diferentes intervalos. Estos incluyen de aproximadamente 10 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosis; de aproximadamente 50 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por dosis; de aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por dosis. Otros intervalos incluyen de aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosis y de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosis. En ciertos casos, la dosificación es al menos aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 250 µg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 750 µg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

**[0451]** En casos seleccionados, los moduladores se administrarán a aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 µg/kg de peso corporal por dosis. Otros casos comprenderán la administración de moduladores a 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 o 900 µg/kg de peso corporal por dosis. En otros casos preferidos, los moduladores

descritos se administrarán en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/kg. En aún otros casos, los moduladores pueden administrarse a 12, 14, 16, 18 o 20 mg/kg de peso corporal por dosis. En otros casos adicionales, los moduladores pueden administrarse a 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 o 100 mg/kg de peso corporal por dosis. Según las enseñanzas en el presente documento, se apreciará que las dosis mencionadas anteriormente se pueden

5 aplicar tanto a los moduladores sin conjugar como a los moduladores conjugados con un agente citotóxico. Un experto en la técnica podría determinar fácilmente las dosis adecuadas para diversos moduladores conjugados y sin conjugar sobre la base de estudios preclínicos en animales, observaciones clínicas, y técnicas y mediciones médicas y bioquímicas estándar.

10 **[0452]** En lo que respecta a los moduladores conjugados, las realizaciones particularmente preferidas comprenderán dosis de entre aproximadamente 50 µg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por dosis. A este respecto, los moduladores conjugados se pueden administrar a 50, 75 o 100 µg/kg o a 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 mg/kg de peso corporal por dosis. En otras realizaciones preferidas, los moduladores conjugados de la presente invención se pueden administrar a 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75 o

15 5 mg/kg de peso corporal por dosis. En realizaciones particularmente preferidas, dichas dosis de moduladores conjugados se administrarán por vía intravenosa durante un periodo. Además, dichas dosis se pueden administrar varias veces durante un ciclo definido del tratamiento.

**[0453]** Se pueden proponer otros regímenes de dosificación basados en cálculos del área de la superficie corporal (BSA) como se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 7.744.877. Como se conoce bien, el BSA se calcula utilizando la altura y el peso del paciente, y proporciona una medición del tamaño de un sujeto representado por el área de la superficie de su cuerpo. En ciertos casos, los moduladores se pueden administrar en dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> a 800 mg/m<sup>2</sup>, de 50 mg/m<sup>2</sup> a 500 mg/m<sup>2</sup> y en dosificaciones de 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup> o 450 mg/m<sup>2</sup>.

25 **[0454]** También se apreciará que se pueden utilizar técnicas empíricas y reconocidas en la técnica para determinar la dosis adecuada para los moduladores conjugados (es decir, ADC).

**[0455]** En cualquier caso, los moduladores de SEZ6 (tanto conjugados como sin conjugar) se administran preferentemente según sea necesario a sujetos que lo necesiten. Los expertos en la técnica, tales como un médico responsable del tratamiento, podrán determinar la frecuencia de administración en función de consideraciones sobre la afección que se esté tratando, la edad del sujeto que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, el estado de salud general del sujeto que se esté tratando y similares. Generalmente, se administra una dosis eficaz del modulador de SEZ6 a un sujeto una o más veces. Más particularmente, se administra una dosis eficaz del modulador al sujeto una vez al mes, más de una vez al mes o menos de una vez al mes. En ciertos casos, la dosis eficaz del modulador de SEZ6 se puede administrar varias veces, que incluyen durante periodos de al menos un mes, al menos seis meses, al menos un año, al menos dos años o un periodo de varios años. En otros casos adicionales, pueden transcurrir varios días (2, 3, 4, 5, 6 o 7), varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) o varios meses (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) o incluso un año o varios años entre las administraciones de los moduladores descritos.

40 **[0456]** En ciertas realizaciones preferidas, el ciclo de tratamiento donde intervienen los moduladores conjugados comprenderá múltiples dosis del producto de fármaco seleccionado (es decir, un ADC) durante un periodo de semanas o meses. Más específicamente, los moduladores conjugados de la presente invención se pueden administrar una vez al día, cada dos días, cada cuatro días, cada semana, cada diez días, cada dos semanas, cada

45 tres semanas, cada mes, cada seis semanas, cada dos meses, cada diez semanas o cada tres meses. A este respecto, se apreciará que las dosis se pueden alterar o el intervalo se puede ajustar en función de la respuesta del paciente y las prácticas clínicas.

**[0457]** Las dosis y los regímenes también se pueden determinar empíricamente para las composiciones terapéuticas descritas en individuos que han recibido una o más administraciones. Por ejemplo, se pueden administrar a los individuos dosis crecientes de una composición terapéutica producida como se describe en el presente documento. En realizaciones seleccionadas, la dosis se puede aumentar o reducir o atenuar gradualmente basándose respectivamente en efectos secundarios o toxicidad observados o determinados empíricamente. Para evaluar la eficacia de la composición seleccionada, se puede realizar un seguimiento de un marcador de la enfermedad, trastorno

55 o afección específico tal como se ha descrito previamente. En casos donde el individuo padece cáncer, estos marcadores incluyen mediciones directas del tamaño del tumor por observación visual o palpación, la medición indirecta del tamaño del tumor por rayos X u otras técnicas de imagen; una mejora según se evalúa mediante una biopsia tumoral directa y un examen por microscopía de la muestra tumoral; la medición de un marcador tumoral indirecto (por ejemplo, PSA para el cáncer de próstata) o un antígeno identificado según los procedimientos descritos

60 en el presente documento, una disminución del dolor o la parálisis; una mejora en el habla, la visión, la respiración u otra discapacidad asociada con el tumor; un mayor apetito; o un aumento de la calidad de vida según se mide mediante pruebas aceptadas o la prolongación de la supervivencia. Será evidente para un experto en la técnica que la dosis variará dependiendo del individuo, el tipo de afección neoplásica, el estadio de la afección neoplásica, si la afección neoplásica ha comenzado a metastatizarse en otras partes del cuerpo del individuo, y los tratamientos previos y

65 concurrentes que se estén utilizando.

### C. Terapias de combinación

**[0458]** Las terapias combinadas pueden ser particularmente útiles para reducir o inhibir la proliferación no deseada de células neoplásicas, reducir la aparición del cáncer, reducir o prevenir la recidiva del cáncer, o reducir o prevenir la dispersión o metástasis del cáncer. En tales casos, los moduladores de la presente invención pueden actuar como agentes sensibilizantes o quimiosensibilizantes mediante la eliminación de las CSC, que de lo contrario mantendrían y perpetuarían la masa tumoral, y de este modo se consigue utilizar de forma más eficaz los agentes anticancerosos o citorreductores actuales empleados como estándar de atención médica. Es decir, los moduladores descritos pueden proporcionar, en ciertos casos, un efecto mejorado (por ejemplo, de naturaleza aditiva o sinérgica) que potencie el modo de acción de otro agente terapéutico administrado. En el contexto de la presente invención, la expresión «terapia de combinación» se interpretará en un sentido amplio y se refiere simplemente a la administración de un modulador y uno o más agentes anticancerosos que incluyen, pero sin limitación, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, agentes antiangiogénicos, agentes citorreductores, agentes quimioterapéuticos, radioterapia y agentes radioterapéuticos, agentes anticancerosos dirigidos (que incluyen tanto anticuerpos monoclonales como entidades de molécula pequeña), BRM, anticuerpos terapéuticos, vacunas contra el cáncer, citocinas, terapias hormonales, terapia con radiación y agentes antimetastásicos, y agentes inmunoterapéuticos, que incluyen tanto las estrategias específicas como no específicas.

**[0459]** No es necesario que los resultados combinados sean aditivos respecto a los efectos observados cuando se realiza cada tratamiento (por ejemplo, anticuerpo y agente anticanceroso) por separado. Aunque generalmente sean deseables al menos efectos aditivos, cualquier aumento en el efecto antitumoral que sea superior al de las terapias individuales será beneficioso. Además, la descripción no requiere que el tratamiento combinado exhiba efectos sinérgicos. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que con ciertas combinaciones seleccionadas que comprenden casos preferidos, se puede observar sinergia.

**[0460]** Al poner en práctica la terapia de combinación, el modulador y el agente anticanceroso se pueden administrar al sujeto simultáneamente, ya sea en una única composición o como dos o más composiciones diferentes, utilizando las mismas vías de administración o vías diferentes. Como alternativa, el modulador puede preceder o seguir al tratamiento con un agente anticanceroso, por ejemplo, en intervalos que varían entre minutos y semanas. El período de tiempo entre cada administración es tal que al agente anticanceroso y el modulador son capaces de ejercer un efecto combinado sobre el tumor. En al menos un caso, tanto el agente anticanceroso como el modulador se administran en un intervalo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente dos semanas el uno respecto al otro. En otros casos adicionales, pueden transcurrir varios días (2, 3, 4, 5, 6 o 7), varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) o varios meses (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) entre la administración del modulador y el agente anticanceroso.

**[0461]** La terapia de combinación se puede administrar una vez, dos veces o al menos durante un período hasta que la afección se trate, palie o cure. En algunos casos, la terapia de combinación se administra varias veces, por ejemplo, de tres veces al día a una vez cada seis meses. La administración se puede ajustar a un programa tal como tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada seis meses o se puede administrar de forma continua a través de una minibomba. La terapia de combinación se puede administrar por cualquier vía, como las indicadas previamente. La terapia de combinación se puede administrar en un sitio distante del sitio del tumor.

**[0462]** En un caso, se administra un modulador combinado con uno o más agentes anticancerosos durante un ciclo de tratamiento corto a un sujeto que lo necesite. La descripción también contempla la administración discontinua o dosis diarias divididas en varias administraciones parciales. El modulador y el agente anticanceroso se pueden administrar indistintamente, en días alternos o semanas alternas; o se puede administrar una secuencia de tratamientos con el anticuerpo, seguida de uno o más tratamientos de terapia con el agente anticanceroso. En cualquier caso, como entenderán los expertos en la técnica, las dosis adecuadas de agentes quimioterapéuticos generalmente serán aproximadamente equivalentes a aquellas ya empleadas en terapias clínicas donde se administran los agentes quimioterapéuticos solos o combinados con otros agentes quimioterapéuticos.

**[0463]** En otro caso preferido, los moduladores de SEZ6 de la presente descripción se pueden utilizar en la terapia de mantenimiento para reducir o eliminar la posibilidad de recidiva tumoral después de la presentación inicial de la enfermedad. Preferentemente, el trastorno habrá sido tratado y la masa tumoral inicial habrá sido eliminada, reducida o mejorada de alguna otra forma de modo que el paciente sea asintomático o esté en remisión. En tal momento, se pueden administrar al sujeto cantidades farmacéuticamente eficaces de los moduladores descritos una o más veces, aunque no haya prácticamente indicios o no haya indicios en absoluto de la enfermedad utilizando procedimientos de diagnóstico estándar. En algunos casos, los moduladores se administrarán conforme a un programa regular durante un período tal como semanalmente, cada dos semanas, mensualmente, cada seis semanas, cada dos meses, cada tres meses, cada seis meses o anualmente. Teniendo en cuenta las enseñanzas en el presente documento, un experto en la técnica podría determinar fácilmente las dosis y los regímenes de dosificación favorables para reducir el potencial de recidiva de la enfermedad. Además, dichos tratamientos se podrían prolongar durante un

periodo de semanas, meses, años o incluso indefinidamente dependiendo de la respuesta del paciente y los parámetros clínicos y de diagnóstico.

[0464] En otro caso preferido adicional, los moduladores de la presente descripción se pueden utilizar para  
5 prevenir o reducir, profilácticamente o como una terapia adyuvante, la posibilidad de que se produzca metástasis tumoral después de un procedimiento citorreductor. Como se usa en la presente descripción, un «procedimiento citorreductor» se define y se refiere en un sentido amplio a cualquier procedimiento, técnica o procedimiento que elimine, reduzca, trate o mejore un tumor o la proliferación de un tumor. Los procedimientos citorreductores ilustrativos incluyen, pero sin limitación, cirugía, tratamientos con radiación (es decir, haz de radiación), quimioterapia,  
10 inmunoterapia o ablación. En los momentos adecuados determinados fácilmente por un experto en la técnica en vista de la presente exposición, los moduladores descritos se pueden administrar según sugieran los procedimientos clínicos, teragnósticos o de diagnóstico para reducir la metástasis tumoral. Los moduladores se pueden administrar una o más veces en dosis farmacéuticamente eficaces según se determine utilizando técnicas estándar. Preferentemente, el régimen de dosificación irá acompañado por técnicas de monitorización o diagnóstico adecuadas  
15 que permitan su modificación.

[0465] Otros casos adicionales de la descripción comprenden administrar los moduladores descritos a sujetos que son asintomáticos pero que corren el riesgo de desarrollar un trastorno proliferativo. Es decir, los moduladores de la presente invención se pueden utilizar en un sentido realmente preventivo y se pueden administrar a pacientes que  
20 hayan sido examinados o se hayan sometido a pruebas y que presenten uno o más factores de riesgo establecidos (por ejemplo, indicios genómicos, antecedentes familiares, resultados de pruebas *in vivo* o *in vitro*, etc.) pero que no hayan desarrollado ninguna neoplasia. En tales casos, los expertos en la técnica serían capaces de determinar un régimen de dosificación eficaz mediante la observación empírica o mediante prácticas clínicas aceptadas.

## 25 D. Agentes anticancerosos

[0466] El término «agente anticanceroso» o «agente antiproliferativo» se refiere a cualquier agente que se pueda utilizar para tratar un trastorno proliferativo celular tal como el cáncer e incluye, pero sin limitación, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, agentes antiangiogénicos, agentes citorreductores, agentes quimioterapéuticos,  
30 radioterapia y agentes radioterapéuticos, agentes anticancerosos dirigidos, BRM, anticuerpos terapéuticos, vacunas contra el cáncer, citocinas, terapias hormonales, terapia de radiación, y agentes antimetastásicos y agentes inmunoterapéuticos. Se apreciará que, en casos seleccionados como los indicados anteriormente, tales agentes anticancerosos pueden comprender conjugados y se pueden asociar con moduladores antes de su administración. En ciertos casos, el agente anticanceroso descrito estará unido a un modulador de SEZ6 para proporcionar un ADC tal  
35 como se expone en el presente documento.

[0467] Como se usa en el presente documento, el término «agente citotóxico» se refiere a una sustancia que es tóxica para las células, y reduce o inhibe la función de células y/o provoca la destrucción de células. Típicamente, la sustancia es una molécula natural derivada de un organismo vivo. Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen,  
40 pero sin limitación, toxinas de moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas de bacterias (por ejemplo, la toxina diftérica, endotoxina y exotoxina de *Pseudomonas*, y enterotoxina A de *Staphylococcus*), hongos (por ejemplo,  $\alpha$ -sarcina, restrictocina), plantas (por ejemplo, abrina, ricina, modecina, viscumina, proteína antivírica de *Phytolacca americana*, saporina, gelonina, momoridina, tricosantina, toxina de la cebada, proteínas de *Aleurites fordii*, proteínas diatínicas, proteínas de *Phytolacca americana* (PAPI, PAPII y PAP-S), inhibidor de *Momordica charantia*, curcina,  
45 crotina, inhibidor de *Saponaria officinalis*, gelonina, mitegelina, restrictocina, fenomicina, neomicina y los tricotecenos) o animales, (por ejemplo, RNAsas citotóxicas, tales como las RNAsas pancreáticas extracelulares; DNasa I, incluidos fragmentos y/o variantes de los mismos).

[0468] A los efectos de la presente invención, un «agente quimioterapéutico» comprende un compuesto  
50 químico que reduce o inhibe de forma no específica el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia de células cancerosas (por ejemplo, agentes citotóxicos o citostáticos). Dichos agentes químicos normalmente se dirigen a procesos intracelulares necesarios para el crecimiento o la división celular y, por lo tanto, son particularmente eficaces contra células cancerosas, que generalmente crecen y se dividen rápidamente. Por ejemplo, la vincristina despolimeriza microtúbulos y de este modo inhibe la entrada de las células en la fase de mitosis. En general, los  
55 agentes quimioterapéuticos pueden incluir cualquier agente químico que inhiba o que esté diseñado para inhibir una célula cancerosa o una célula que es probable que se vuelva cancerosa o genere una progenie tumorigénica (por ejemplo, TIC). Dichos agentes normalmente se administran y normalmente son más eficaces combinados, por ejemplo, en regímenes tales como CHOP o FOLFIRI. De nuevo, en casos seleccionados, dichos agentes quimioterapéuticos se pueden conjugar con los moduladores descritos.

[0469] Los ejemplos de agentes anticancerosos que se pueden utilizar combinados (o conjugados) con los moduladores de la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes, sulfonatos de alquilo, aziridinas, etileniminas y metilamilaminas, acetogeninas, una camptotecina, briostatina, calistatina, CC-1065, criptoficinas, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, una sarcodictina, espongistatina, mostazas  
65 nitrogenadas, antibióticos, antibióticos enodiínicos, dinemicina, bisfosfonatos, esperamicina, cromóforos de

antibióticos enodifínicos cromoproteicos, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina ADRIAMYCIN®, epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puromicina, quelamicina, 5 rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, erlotinib, vemurafenib, crizotinib, sorafenib, ibrutinib, enzalutamida, análogos del ácido fólico, análogos de la purina, andrógenos, antiadrenales, regenerador del ácido fólico tal como el ácido frolinico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, una epotilona, etoglúcido, nitrato de galio, hidroxiurea, 10 lentinán, lonidainina, maitansinoides, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR), razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2, 2', 2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazona; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido («Ara-C»); ciclofosfamida; 15 tiotepa; taxoides, cloranbucilo; gemcitabina GEMZAR®; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina NAVELBINE®, novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecán (Camptosar, CPT-11), inhibidor de topoisomerasas RFS 2000; difluorometilornitina; retinoides; capecitabina; combretastatina; leucovorina; oxaliplatino; inhibidores de PKC-alfa, Raf, H-Ras, EGFR y VEGF-A que reducen la proliferación celular, y sales, ácidos 20 o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen en esta definición los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de hormonas sobre tumores tales como antiestrógenos y moduladores de los receptores de estrógeno selectivos, inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógeno en las glándulas suprarrenales, y antiandrógenos; así como también troxacitabina (un análogo de citosina del nucleósido de 1,3-dioxolano); oligonucleótidos antisentido, ribozimas 25 tales como un inhibidor de la expresión de VEGF y un inhibidor de la expresión de HER2; vacunas, rIL-2 PROLEUKIN®, el inhibidor de la topoisomerasa 1 LURTOTECAN®, rmRH ABARELIX®; Vinorelbina y Esperamicinas, y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

**[0470]** En otros casos, los moduladores de la presente descripción se pueden utilizar combinados con 30 cualquiera de los diferentes anticuerpos (o agentes inmunoterapéuticos) que en la actualidad están en fase de ensayos clínicos o se comercializan. Con este fin, los moduladores descritos se pueden utilizar combinados con un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatumumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatumumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, 35 daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecomeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flantvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibrutumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, 40 narnatumab, naptumomab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositusumab, trastuzumab, tucozumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, 45 zalutumumab, CC49, 3F8 y combinaciones de los mismos.

**[0471]** Otras realizaciones particularmente preferidas adicionales comprenderán el uso de anticuerpos autorizados para la terapia contra el cáncer que incluyen, pero sin limitación, rituximab, trastuzumab, gemtuzumab 50 ozogamcin, alemtuzumab, ibrutumomab tiuxetan, tositusumab, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, ofatumumab, ipilimumab y brentuximab vedotina. Los expertos en la técnica serán capaces de identificar fácilmente agentes anticancerosos adicionales que sean compatibles con las enseñanzas en el presente documento.

#### E. Radioterapia

**[0472]** La presente descripción también proporciona la combinación de moduladores con radioterapia (es decir, 55 cualquier mecanismo para inducir daño en el ADN localmente en las células tumorales tal como irradiación gamma, rayos X, irradiación UV, microondas, emisiones electrónicas y similares). También se contempla la terapia de combinación donde se emplea el suministro dirigido de radioisótopos a células tumorales y se puede utilizar en conexión con un agente anticanceroso dirigido u otro medio de direccionamiento. Típicamente, la terapia de radiación 60 se administra en pulsos durante un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 semanas. La terapia de radiación se puede administrar a sujetos que padecen cáncer de cabeza y cuello durante aproximadamente 6-7 semanas. Opcionalmente, la terapia de radiación se puede administrar como una única dosis o como múltiples dosis secuenciales.

#### 65 XI. Indicaciones

**[0473]** Se apreciará que los moduladores de la presente invención se pueden utilizar para diagnosticar, tratar o inhibir la aparición o la recidiva de cualquier trastorno asociado con SEZ6. Por consiguiente, los moduladores de la invención, ya sean administrados solos o combinados con un agente anticanceroso o radioterapia, son particularmente  
 5 útiles para tratar en general afecciones neoplásicas en pacientes o sujetos, que pueden incluir tumores benignos o malignos (por ejemplo, carcinomas de las glándulas suprarrenales, hígado, riñón, vejiga, mama, gástricos, de ovario, colorrectales, próstata, páncreas, pulmón, tiroides, hígado, cuello del útero, endometrio, esófago y útero; sarcomas; glioblastomas; y diversos tumores de cabeza y cuello); leucemias y neoplasias linfoides; otros trastornos tales como trastornos neuronales, gliales, astrocitales, hipotalámicos y otros trastornos glandulares, macrofágicos, epiteliales,  
 10 estromales y blastocélicos; y trastornos inflamatorios, angiogénicos, inmunológicos y trastornos provocados por patógenos. En particular, las dianas principales del tratamiento son afecciones neoplásicas que comprenden tumores sólidos, aunque las neoplasias hematológicas quedan contempladas por el alcance de la invención. Preferentemente, el «sujeto» o «paciente» que se ha de tratar será un ser humano aunque se entenderá que estos términos, tal como se utilizan en el presente documento, comprenden cualquier especie de mamífero.

**[0474]** Más específicamente, las afecciones neoplásicas sometidas al tratamiento según la presente invención se pueden seleccionar del grupo que incluye, pero sin limitación, tumores de las glándulas suprarrenales, cánceres asociados con el SIDA, sarcoma alveolar de partes blandas, tumores astrocíticos, cáncer de vejiga (carcinoma de células escamosas y carcinoma de células transicionales), cáncer de huesos (adamantinoma, quiste óseo  
 20 aneurismático, osteocondroma, osteosarcoma), cánceres de cerebro y de la médula espinal, tumores cerebrales metastásicos, cáncer de mama, tumores del cuerpo carotídeo, cáncer del cuello del útero, condrosarcoma, cordoma, carcinoma de células renales cromóforas, carcinoma de células claras, cáncer de colon, cáncer colorrectal, histiocitomas fibrosos benignos cutáneos, tumores desmoplásicos de células pequeñas y redondas, ependimomas, tumores de Ewing, condrosarcoma mixoide extraesquelético, fibrogénesis imperfecta ósea, displasia fibrosa ósea,  
 25 cánceres de las vías biliares y la vesícula biliar, enfermedad trofoblástica gestacional, tumores de células germinales, cánceres de cabeza y cuello, tumores de células insulares, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (nefroblastoma, carcinoma papilar de células renales), leucemias, lipoma/tumores lipomatosos benignos, liposarcoma/tumores lipomatosos malignos, cáncer de hígado (hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular), linfomas, cánceres de pulmón (carcinoma microcítico, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, etc.),  
 30 meduloblastoma, melanoma, meningiomas, neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, tumores neuroendocrinos, cáncer ovárico, cánceres pancreáticos, carcinomas papilares de la tiroides, tumores de paratiroides, cánceres pediátricos, tumores de la vaina de los nervios periféricos, feocromocitoma, tumores de la pituitaria, cáncer de próstata, melanoma uveal posterior, trastornos hematológicos poco frecuentes, cáncer metastásico renal, tumor rabdoide, rabdomiosarcoma, sarcomas, cáncer de piel, sarcomas de los tejidos blandos,  
 35 cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, carcinoma tímico, timoma, cáncer metastásico de la tiroides y cánceres uterinos (carcinoma del cuello del útero, carcinoma de endometrio y leiomioma).

**[0475]** En ciertas realizaciones preferidas, el trastorno proliferativo comprenderá un tumor sólido, que incluye,  
 40 pero sin limitación, carcinomas de las glándulas suprarrenales, hígado, riñón, vejiga, mama, gástricos, ováricos, del cuello del útero, uterinos, esofágicos, colorrectales, de próstata, pancreáticos, de pulmón (tanto microcíticos como no microcíticos), de tiroides, sarcomas, glioblastomas y diversos tumores de cabeza y cuello. En otros casos preferidos, y como se muestra más adelante en los Ejemplos, los moduladores descritos son especialmente eficaces en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico (SCLC) y el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) (por ejemplo, el  
 45 cáncer de pulmón no microcítico de células escamosas o el cáncer de pulmón microcítico de células escamosas). En una realización, el cáncer de pulmón es refractario, recidivante o resistente a un agente basado en platino (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, topotecán) y/o un taxano (por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, larotaxel o cabazitaxel). Además, en casos particularmente preferidos, los moduladores descritos se pueden utilizar en una forma conjugada para tratar el cáncer de pulmón microcítico.

**[0476]** En lo que respecta al cáncer de pulmón microcítico, las realizaciones particularmente preferidas comprenderán la administración de moduladores conjugados (ADC). En realizaciones seleccionadas, los moduladores conjugados se administrarán a pacientes que exhiben una enfermedad en estadio limitado. En otros casos, los moduladores descritos se administrarán a pacientes que exhiben una enfermedad en estadio extensivo. En otros casos  
 55 preferidos, los moduladores conjugados descritos se administrarán a pacientes refractarios (es decir, aquellos que experimentan una recidiva durante o poco después de finalizar un curso de terapia inicial). Otros casos adicionales comprenden la administración de los moduladores descritos a pacientes sensibles (es decir, aquellos cuya recaída tiene lugar más de 2-3 meses después de la terapia primaria). En cada caso, se apreciará que los moduladores compatibles pueden estar en un estadio conjugado o sin conjugar dependiendo del régimen de dosificación  
 60 seleccionado y el diagnóstico clínico.

**[0477]** Como se ha analizado anteriormente, los moduladores descritos se pueden utilizar además para prevenir, tratar o diagnosticar tumores con características o fenotipos neuroendocrinos, que incluyen tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos (NET) verdaderos o canónicos que se originan en el sistema  
 65 endocrino difuso son relativamente poco frecuentes, con una incidencia de 2-5 cada 100.000 personas, pero son



sumamente agresivos. Los tumores neuroendocrinos aparecen en el riñón, aparato genitourinario (vejiga, próstata, ovario, cuello del útero y endometrio), tracto gastrointestinal (colon, estómago), tiroides (cáncer medular de tiroides) y pulmón (carcinoma de pulmón microcítico y carcinoma neuroendocrino de células grandes). Estos tumores pueden secretar varias hormonas, incluidas la serotonina y/o cromogranina A, que pueden provocar síntomas debilitantes conocidos como el síndrome carcinoide. Estos tumores se pueden representar mediante marcadores inmunohistoquímicos positivos tales como la enolasa neuroespecífica (NSE, conocida también como enolasa gamma, símbolo génico = ENO2), CD56 (o NCAM1), cromogranina A (CHGA) y sinaptofisina (SYP) o mediante genes que se sabe que exhiben una expresión elevada tales como ASCL1. Desafortunadamente, las quimioterapias tradicionales no han sido particularmente efectivas en el tratamiento de NET y la metástasis hepática es un resultado habitual.

**[0478]** Aunque los moduladores descritos se pueden utilizar convenientemente para tratar tumores neuroendocrinos, también se pueden utilizar para tratar, prevenir o diagnosticar tumores pseudoneuroendocrinos (pNET) que genotípica o fenotípicamente imitan, se asemejan o exhiben rasgos comunes respecto a los tumores neuroendocrinos canónicos. Los tumores pseudoneuroendocrinos o tumores con características neuroendocrinas son tumores que se originan a partir de células del sistema neuroendocrino difuso o a partir de células donde se ha reactivado de forma aberrante una cascada de diferenciación neuroendocrina durante el proceso oncogénico. Tales pNET normalmente comparten ciertas características fenotípicas o bioquímicas con tumores neuroendocrinos definidos tradicionalmente, que incluyen la capacidad para producir subconjuntos de aminas, neurotransmisores y hormonas peptídicas biológicamente activos. Histológicamente, tales tumores (NET y pNET) comparten una apariencia común que normalmente presenta células pequeñas conectadas densamente con citoplasma mínimo de citopatología blanda y núcleos punteados de redondos a ovales. A los efectos de la presente invención, los marcadores histológicos o marcadores genéticos expresados comúnmente que se pueden utilizar para definir tumores neuroendocrinos y pseudoneuroendocrinos incluyen, pero sin limitación, la cromogranina A, CD56, sinaptofisina, PGP9.5, ASCL1 y enolasa neuroespecífica (NSE).

**[0479]** Por consiguiente, los moduladores de la presente invención se pueden utilizar beneficiosamente para tratar tanto tumores pseudoneuroendocrinos como tumores neuroendocrinos canónicos. A este respecto, los moduladores se pueden utilizar como se describe en el presente documento para tratar tumores neuroendocrinos (tanto NET como pNET) que se originan en el riñón, aparato genitourinario (vejiga, próstata, ovario, cuello del útero y endometrio), tubo gastrointestinal (colon, estómago), tiroides (cáncer medular de tiroides) y pulmón (carcinoma pulmonar microcítico y carcinoma neuroendocrino de células grandes). Además, los moduladores de la presente invención se pueden utilizar para tratar tumores que expresan uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en NSE, CD56, sinaptofisina, cromogranina A, ASCL1 y PGP9.5 (UCHL1). Es decir, la presente invención se puede utilizar para tratar a un sujeto que padece un tumor que es NSE<sup>+</sup> o CD56<sup>+</sup> o PGP9.5<sup>+</sup> o ASCL1<sup>+</sup> o SYP<sup>+</sup> o CHGA<sup>+</sup> o alguna combinación de los mismos.

**[0480]** En lo que respecta a neoplasias hematológicas, se apreciará además que los compuestos y procedimientos de la presente descripción pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de diversos linfoma de linfocitos B, que incluyen el linfoma de células foliculares de bajo grado/NHL (FCC), linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células grandes (DLCL), NHL linfocítico pequeño (LP), NHL folicular/de grado intermedio, 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 de gran masa tumoral, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma linfoplasmacitoide (LPL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma difuso de células grandes (DLCL), linfoma de Burkitt (BL), linfomas relacionados con el SIDA, linfoma monocítico de linfocitos B, linfadenopatía angioinmunoblástica, linfocítico pequeño, folicular, difuso de células grandes, difuso de células pequeñas escindidas, linfoblastoma inmunoblástico de células grandes, pequeño, no escindido, de Burkitt y de no Burkitt, folicular, predominantemente de células grandes; folicular, predominantemente de células pequeñas escindidas; y linfomas foliculares mixtos, de células grandes y de células pequeñas escindidas. Véase, Gaidono y col., «Lymphomas», IN CANCER: PRINCIPLES & PRACTICE OF ONCOLOGY, Vol. 2: 2131-2145 (DeVita y col., eds., 5ª ed. 1997). Debería ser obvio para los expertos en la técnica que estos linfomas a menudo tendrán nombres diferentes, debido a que los sistemas de clasificación están sujetos a cambios y a que los pacientes que padecen linfomas clasificados con nombres diferentes también se pueden beneficiar de los regímenes terapéuticos combinados de la presente invención.

**[0481]** La presente descripción también proporciona un tratamiento preventivo o profiláctico de sujetos que presentan tumores benignos o precancerosos. Aparte de tratarse de un trastorno asociado con SEZ6, no se cree que se deba excluir ningún tipo particular de tumor o trastorno proliferativo del tratamiento utilizando la presente invención. Sin embargo, el tipo de células tumorales puede ser relevante para el uso de la invención combinado con agentes terapéuticos secundarios, en particular agentes quimioterapéuticos y agentes anticancerosos dirigidos.

## XII. Artículos fabricados

**[0482]** También se proporcionan paquetes y kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes, que comprenden una o más dosis de un modulador de SEZ6. En ciertos casos, se proporciona una dosis unitaria, donde la dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de una composición que comprende, por ejemplo, un anticuerpo anti-SEZ6 con o sin uno o más agentes adicionales. Para otros casos, la dosis unitaria se suministra en

una jeringa desechable precargada para su inyección. En otros casos adicionales, la composición contenida en la dosis unitaria puede comprender solución salina, sacarosa o similares; un tampón, tal como fosfato o similares; y/o se puede formular dentro de un intervalo de pH estable y eficaz. Como alternativa, en ciertos casos, la composición se puede proporcionar como un polvo liofilizado que se puede reconstituir al añadir un líquido adecuado, por ejemplo, agua estéril. En ciertos casos preferidos, la composición comprende una o más sustancias que inhiben la agregación proteica, incluidas, pero sin limitación, la sacarosa y la arginina. Cualquier etiqueta sobre el uno o más recipientes o que esté asociada con estos indica que la composición contenida se utiliza para el diagnóstico o el tratamiento de la afección patológica seleccionada.

- 10 **[0483]** La presente descripción también proporciona kits para producir unidades de administración mono o multidosis de un modulador de SEZ6 y, opcionalmente, uno o más agentes anticancerosos. El kit comprende un recipiente y una etiqueta o un prospecto sobre o asociado con el recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, etc. Los recipientes se pueden formar a partir de diversos materiales tales como vidrio o plástico y contener una cantidad farmacéuticamente eficaz de los moduladores descritos en una forma conjugada o sin conjugar. En otros casos preferidos, el uno o más recipientes comprenden un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial con un tapón que puede ser perforado por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits generalmente contendrán en un recipiente adecuado una formulación farmacéuticamente aceptable del modulador de SEZ6 y, opcionalmente, uno o más agentes anticancerosos en el mismo recipiente o en recipientes diferentes. Los kits también pueden contener otras formulaciones farmacéuticamente aceptables, ya sea para el diagnóstico o la terapia de combinación. Por ejemplo, además del modulador de SEZ6 de la invención, dichos kits pueden contener uno o más cualesquiera de una serie de agentes anticancerosos tales como fármacos quimioterapéuticos o radioterapéuticos; agentes antiangiogénicos; agentes antimetastásicos; agentes anticancerosos dirigidos; agentes citotóxicos; y/u otros agentes anticancerosos. Dichos kits también pueden proporcionar reactivos adecuados para conjugar el modulador de SEZ6 con un agente anticanceroso o agente de diagnóstico (por ejemplo, véase la Patente de Estados Unidos N.º 7.422.739).

- [0484]** Más preferentemente, los kits pueden contener un único recipiente que contenga el modulador de SEZ6, con o sin componentes adicionales, o pueden contener recipientes diferentes para cada agente deseado. Cuando se proporcionan agentes terapéuticos combinados para su conjugación, se puede premezclar una única solución, ya sea en una combinación de un equivalente molar o con un componente en exceso respecto al otro. Como alternativa, el modulador de SEZ6 y cualquier agente anticanceroso opcional del kit se pueden mantener separados dentro de recipientes diferentes antes de administrarlos a un paciente. Los kits también pueden comprender un segundo/tercer recipiente que contenga un tampón estéril farmacéuticamente aceptable u otro diluyente tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución tamponada con fosfato (PBS), solución de Ringer y solución de dextrosa.

- [0485]** Cuando se proporcionan los componentes del kit en una o más soluciones líquidas, la solución líquida es preferentemente una solución acuosa, con preferencia en particular por una solución acuosa estéril. Sin embargo, los componentes del kit se pueden proporcionar como polvo(s) seco(s). Cuando se proporcionan reactivos o componentes como un polvo seco, el polvo se puede reconstituir mediante la adición de un disolvente adecuado. Se contempla que el disolvente también se puede proporcionar en otro recipiente.

- [0486]** Como se ha indicado anteriormente de forma breve, los kits también pueden contener un medio mediante el cual se administre el anticuerpo y cualesquiera componentes opcionales a un animal o paciente, por ejemplo, una o más agujas o jeringas, o incluso un cuentagotas, una pipeta u otro aparato similar, a partir del cual se puede inyectar o introducir la formulación en el animal o aplicarla a una parte del cuerpo afectada por una enfermedad. Los kits de la presente descripción también incluirán normalmente un medio que contenga los viales o recipientes similares, y otro componente aislado para su uso comercial, tal como, por ejemplo, recipientes de plástico moldeados por soplado o inyección donde se colocan y retienen los viales y otros aparatos deseados. Cualquier etiqueta o prospecto indica que la composición del modulador de SEZ6 se utiliza para tratar un cáncer, por ejemplo, el cáncer de pulmón microcítico.

- [0487]** En otros casos preferidos, los moduladores de la presente descripción se pueden utilizar junto con o pueden comprender dispositivos terapéuticos o de diagnóstico útiles en el diagnóstico o el tratamiento de trastornos proliferativos. Por ejemplo, en un caso preferido, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden combinar con ciertos dispositivos o instrumentos de diagnóstico que se pueden utilizar para detectar, monitorizar, cuantificar u obtener el perfil de células o compuestos marcadores que participan en la etiología o la manifestación de trastornos proliferativos. Para casos seleccionados, los compuestos marcadores pueden comprender NSE, CD56, sinaptofisina, cromogranina A y PGP9.5.

- [0488]** En casos particularmente preferidos, los dispositivos se pueden utilizar para detectar, monitorizar y/o cuantificar células tumorales circulantes *in vivo* o *in vitro* (véase, por ejemplo, el documento WO 2012/0128801 que se incorpora a la presente por referencia).

- [0489]** En otros casos preferidos adicionales, y como se ha analizado anteriormente, las células tumorales circulantes pueden comprender células madre cancerosas.

XIII. Reactivos para la investigación

**[0490]** Otros casos preferidos de la descripción también aprovechan las propiedades de los moduladores descritos como un instrumento útil para identificar, monitorizar, aislar, seccionar o enriquecer poblaciones o subpoblaciones de células iniciadoras de tumores mediante procedimientos tales como la citometría de flujo, la clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), la clasificación de células activadas magnéticamente (MACS) o el seccionamiento mediado por láser. Los expertos en la técnica apreciarán que los moduladores se pueden utilizar en diversas técnicas compatibles para caracterizar y manipular TIC, incluidas las células madre cancerosas (por ejemplo, véanse las Patentes de Estados Unidos N.º 12/686.359, 12/669.136 y 12/757.649).

XIV. Disposiciones diversas

**[0491]** A menos que se defina de otro modo en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en conexión con la presente invención tendrán los significados habituales con los que estarán familiarizados los expertos en la técnica. Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos en singular incluirán las pluralidades y los términos en plural incluirán el singular. Más específicamente, como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular «un», «una» y «el/la» incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a «una proteína» incluye una pluralidad de proteínas; la referencia a «una célula» incluye mezclas de células y similares. Además, los intervalos proporcionados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas incluyen ambos límites de los intervalos y todos los puntos entre los límites. Por lo tanto, un intervalo de 2,0 a 3,0 incluye 2,0, 3,0, y todos los puntos entre 2,0 y 3,0.

**[0492]** Generalmente, las técnicas de cultivo celular y tisular, biología molecular, inmunología, microbiología, genética, y la química e hibridación de proteínas y ácidos nucleicos descritas en el presente documento, así como también la nomenclatura empleada en conexión con estas, son las conocidas y de uso común en la técnica. Los procedimientos y las técnicas de la presente descripción se realizan generalmente según procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica, y se describen en varias referencias generales y más específicas que se citan y se analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva a menos que se indique lo contrario. Véanse, por ejemplo, Abbas y col., *Cellular and Molecular Immunology*, 6ª ed., W.B. Saunders Company (2010); Sambrook J. & Russell D. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000); Ausubel y col., *Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley, John & Sons, Inc. (2002); Harlow y Lane *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1998); y Coligan y col., *Short Protocols in Protein Science*, Wiley, John & Sons, Inc. (2003). Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se llevan a cabo según las instrucciones del fabricante, según se realizan habitualmente en la técnica o como se describen en el presente documento. La nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica sintética, y química farmacéutica y medicinal descritas en el presente documento son los ya conocidos y comúnmente utilizados en la técnica. Además, todos los títulos de las secciones utilizados en el presente documento tienen carácter únicamente organizativo y no se deben interpretar como limitantes de la materia objeto descrita.

XV. Referencias de SEZ6

**[0493]** Además, todos los títulos de las secciones utilizados en el presente documento tienen carácter únicamente organizativo y no se deben interpretar como limitantes de la materia objeto descrita.

1. Bork P, Beckmann G. (1993). The CUB domain. A widespread module in developmentally regulated proteins. *J Mol Biol.* 231:539-45. PMID: 8510165.
2. Galluzzo P, and Bocchetta M (2011). Notch signaling in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 11:533-40. PMID: 21504320.
3. Gunnarsen JM et al. (2007). Sez-6 proteins affect dendritic arborization patterns and excitability of cortical pyramidal neurons. *Neuron.* 56:621-39. PMID: 18031681.
4. Gunnarsen JM et al. (2009). Seizure-related gene 6 (Sez-6) in amacrine cells of the rodent retina and the consequence of gene deletion. *PLoS One.* 4:e6546. PMID:19662096.
5. Herbst R, Nicklin MJ (1997). SEZ-6: promoter selectivity, genomic structure and localized expression in the brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 44:309-22. PMID: 9073173.
6. Klimstra DS, et al. (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas.* 39:707-12. PMID: 20664470.
7. Klöppel G. (2011). Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 18 Suppl 1:S1-16. PMID: 22005112.
8. Mulley JC et al. (2011). The Role of Seizure-Related SEZ6 as a Susceptibility Gene in Febrile Seizures. *Neurol Res Int.* 2011:917565. PMID: 21785725.
9. Shimizu-Nishikawa K et al., (1995). Cloning and expression of SEZ-6, a brain-specific and seizure-related cDNA.

Brain Res Mol Brain Res. 28:201-10. PMID: 7723619.

10. Yao JC et al. (2008). One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 26:3063-72. PMID: 18565894.

11. Yu ZL et al., (2007). Febrile seizures are associated with mutation of seizure-related (SEZ) 6, a brain-specific gene.

5 J Neurosci Res. 85:166-72. PMID: 17086543.

#### XVI. Casos seleccionados de la descripción

**[0494]** Además de la descripción y los Ejemplos en el presente documento, la presente descripción se refiere a casos seleccionados que se exponen específicamente justo a continuación.

#### Casos seleccionados:

#### **[0495]**

- 15 1. Un modulador de SEZ6 aislado.
2. El modulador de SEZ6 aislado el punto 1, donde el modulador de SEZ6 comprende un antagonista de SEZ6.
3. El modulador de SEZ6 aislado del punto 1, donde el modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o un fragmento inmunorreactivo del mismo.
- 20 4. El modulador de SEZ6 aislado del punto 3, donde el anticuerpo o el fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.
5. El modulador de SEZ6 aislado del punto 4, donde el anticuerpo monoclonal se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos humanos.
6. El modulador de SEZ6 aislado del punto 4, donde el anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo neutralizante.
- 25 7. El modulador de SEZ6 aislado del punto 4, donde dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo supresor.
8. El modulador de SEZ6 aislado del punto 4, donde el anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo internalizante.
9. El modulador de SEZ6 aislado del punto 8, donde el anticuerpo monoclonal comprende además un agente citotóxico.
10. El modulador de SEZ6 aislado del punto 4 donde dicho anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera que tiene tres regiones determinantes de la complementariedad y una región variable de cadena pesada
- 30 que tiene tres regiones determinantes de la complementariedad donde las regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada y ligera comprenden al menos una región determinante de la complementariedad expuesta en la FIG. 10A o la FIG. 10B, respectivamente.
11. El modulador de SEZ6 aislado del punto 4, donde dicho anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, donde dicha región variable de cadena ligera comprende una
- 35 secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ
- 40 ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132,
- 45 SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166 y SEQ ID NO: 168, y donde dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos como se expone
- 50 en la SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO:
- 55 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO:
- 60 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167 y SEQ ID NO: 169.
12. Un modulador de SEZ6 aislado que comprende una CDR de una cualquiera de las regiones variables de cadena pesada o ligera expuestas en el punto 11.
13. Un modulador de SEZ6 aislado que comprende un anticuerpo de competición, donde dicho anticuerpo de
- 65 competición inhibe la unión de un modulador de SEZ6 aislado de 10 o 11 con respecto a SEZ6 en al menos

aproximadamente 40 %.

14. Un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada de aminoácidos o una región variable de cadena ligera de aminoácidos del punto 11.
15. Un vector que comprende el ácido nucleico del punto 14.
- 5 16. El modulador de SEZ6 aislado del punto 1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 4 y fragmentos de las mismas.
17. El modulador de SEZ6 aislado del punto 16, donde el modulador de SEZ6 comprende además al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina.
18. El modulador de SEZ6 aislado del punto 1, donde el modulador reduce la frecuencia de células iniciadoras de  
10 tumores al administrarlo a un sujeto que lo necesite.
19. El modulador de SEZ6 aislado del punto 18, donde la reducción de la frecuencia se determina utilizando un análisis por citometría de flujo de marcadores de la superficie de células tumorales que se sabe que se encuentran enriquecidos en las células iniciadoras de tumores.
20. El modulador de SEZ6 aislado del punto 18, donde la reducción de la frecuencia se determina utilizando una  
15 detección inmunohistoquímica de marcadores de la superficie de células tumorales que se sabe que se encuentran enriquecidos en las células iniciadoras de tumores.
21. El modulador de SEZ6 aislado del punto 18, donde las células iniciadoras de tumores comprenden células perpetuantes de tumores.
22. El modulador de SEZ6 aislado del punto 1 que comprende además un agente citotóxico.
- 20 23. Una composición farmacéutica que comprende el modulador de SEZ6 aislado del punto 1.
24. La composición farmacéutica del punto 23, donde dicho modulador de SEZ6 aislado comprende un anticuerpo monoclonal.
25. La composición farmacéutica del punto 24, donde dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo humanizado.
- 25 26. La composición farmacéutica del punto 25, donde dicho anticuerpo humanizado comprende un agente citotóxico.
27. El modulador de SEZ6 aislado del punto 26, donde el agente citotóxico comprende una pirrolobenzodiazepina.
28. El modulador de SEZ6 aislado del punto 26, donde el agente citotóxico comprende una auristatina.
29. Un procedimiento para tratar un trastorno asociado con SEZ6 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de SEZ6 a un sujeto que lo necesite.
- 30 30. El procedimiento del punto 29, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un antagonista de SEZ6.
31. El procedimiento del punto 29, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.
32. El procedimiento del punto 31, donde el anticuerpo o el fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.
- 35 33. El procedimiento del punto 32, donde el anticuerpo monoclonal se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos humanos.
34. El procedimiento del punto 33, donde dicho anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, donde dicha región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo  
40 que consiste en secuencias de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80,  
45 SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166 y SEQ ID NO: 168, y donde dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167 y SEQ ID NO: 169.
- 60 35. El procedimiento del punto 34, donde dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo humanizado.
- 65

36. El procedimiento del punto 32, donde dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo neutralizante.
37. El procedimiento del punto 32, donde dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo internalizante.
38. El procedimiento del punto 37, donde dicho anticuerpo internalizante comprende un agente citotóxico.
39. El procedimiento del punto 38, donde dicho agente citotóxico comprende una pirrolobenzodiazepina.
- 5 40. El procedimiento del punto 38, donde dicho agente citotóxico comprende una auristatina.
41. El procedimiento del punto 39, donde dicho trastorno asociado con SEZ6 comprende un trastorno neoplásico.
42. El procedimiento del punto 41, donde dicho trastorno neoplásico comprende un tumor que exhibe características neuroendocrinas.
43. El procedimiento del punto 42, donde el tumor que exhibe características neuroendocrinas comprende un tumor
- 10 neuroendocrino.
44. El procedimiento del punto 41, donde el sujeto padece un trastorno neoplásico seleccionado del grupo que consiste en cáncer suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer del cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de mama.
- 15 45. El procedimiento del punto 44, donde el sujeto padece cáncer de pulmón.
46. El procedimiento del punto 45, donde el sujeto padece cáncer de pulmón microcítico.
47. El procedimiento del punto 41, donde el sujeto que padece el trastorno neoplásico exhibe tumores que comprenden células iniciadoras de tumores.
48. El procedimiento del punto 47, que comprende además el paso de reducir la frecuencia de células iniciadoras de
- 20 tumores en el sujeto.
49. El procedimiento del punto 48, donde la reducción de la frecuencia se determina utilizando un análisis por citometría de flujo de marcadores de la superficie de células tumorales que se sabe que se encuentran enriquecidos en las células iniciadoras de tumores o una detección inmunohistoquímica de marcadores de la superficie de células tumorales que se sabe que se encuentran enriquecidos en las células iniciadoras de tumores.
- 25 50. El procedimiento del punto 48, donde la reducción de la frecuencia se determina utilizando un procedimiento del grupo que consiste en un análisis de dilución limitante *in vitro* e *in vivo*.
51. El procedimiento del punto 50, donde la reducción de la frecuencia se determina utilizando un análisis de dilución limitante *in vivo* que comprende el trasplante de células tumorales humanas vivas en ratones inmunodeprimidos.
52. El procedimiento del punto 51, donde la reducción de la frecuencia se determina utilizando un análisis de dilución
- 30 limitante *in vivo* que comprende la cuantificación de la frecuencia de células iniciadoras de tumores utilizando el modelo estadístico de la distribución de Poisson.
53. El procedimiento del punto 50, donde la reducción de la frecuencia se determina utilizando un análisis de dilución limitante *in vitro* que comprende la deposición por dilución limitante de células tumorales humanas vivas en condiciones que estimulen las colonias *in vitro*.
- 35 54. El procedimiento del punto 53, donde la reducción de la frecuencia determinada utilizando un análisis de dilución limitante *in vitro* comprende la cuantificación de la frecuencia de células iniciadoras de tumores utilizando el modelo estadístico de la distribución de Poisson.
55. El procedimiento del punto 29, que comprende además la etapa de administrar un agente anticanceroso.
56. El procedimiento del punto 29, donde el modulador de SEZ6 comprende una o más CDR de cualquiera de las SEQ
- 40 ID NO: 20 a 169.
57. El procedimiento del punto 29, donde el modulador de SEZ6 comprende un modulador de pan-SEZ6.
58. El procedimiento del punto 57, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un agente citotóxico.
59. Un procedimiento para reducir la frecuencia de células iniciadoras de tumores en un sujeto que lo necesite que comprende la etapa de administrar un modulador de SEZ6 al sujeto.
- 45 60. El procedimiento del punto 59, donde las células iniciadoras de tumores comprenden células perpetuantes de tumores.
61. El procedimiento del punto 60, donde dichas células perpetuantes de tumores se seleccionan entre células que expresan marcadores seleccionados del grupo que consiste en células CD44<sup>+</sup>, CD324<sup>+</sup> y CD133<sup>+</sup>.
62. El procedimiento del punto 59, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo.
- 50 63. El procedimiento del punto 62, donde dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.
64. El procedimiento del punto 63, donde dicho anticuerpo monoclonal comprende además un agente citotóxico.
65. El procedimiento del punto 59, donde el sujeto padece un trastorno neoplásico seleccionado del grupo que consiste en cáncer suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer del cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de
- 55 mama.
66. El procedimiento del punto 65, donde el sujeto padece cáncer de pulmón.
67. El procedimiento del punto 66, donde el sujeto padece cáncer de pulmón microcítico.
68. El procedimiento del punto 59, donde la frecuencia de células iniciadoras tumorales se reduce al menos un 10 %.
69. El procedimiento del punto 59, donde la reducción de la frecuencia se determina utilizando un análisis por citometría
- 60 de flujo de marcadores de la superficie de células tumorales que se sabe que se encuentran enriquecidos en las células iniciadoras de tumores o una detección inmunohistoquímica de marcadores de la superficie de células tumorales que se sabe que se encuentran enriquecidos en las células iniciadoras de tumores.
70. Un procedimiento de sensibilización de un tumor en un sujeto para su tratamiento con un agente anticanceroso que comprende la etapa de administrar un modulador de SEZ6 a dicho sujeto.
- 65 71. El procedimiento del punto 70, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo.

72. El procedimiento del punto 70, donde dicho tumor es un tumor sólido.
  73. El procedimiento del punto 70, donde dicho agente anticanceroso comprende un agente quimioterapéutico.
  74. El procedimiento del punto 70, donde dicho agente anticanceroso comprende un agente inmunoterapéutico.
  75. Un procedimiento para diagnosticar un trastorno proliferativo en un sujeto que lo necesite que comprende las etapas de:
    - i. obtener una muestra de tejido de dicho sujeto;
    - ii. poner en contacto la muestra de tejido con al menos un modulador de SEZ6; y
    - iii. detectar o cuantificar el modulador de SEZ6 asociado con la muestra.
- 10
76. El procedimiento del punto 75, donde el modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo monoclonal.
  77. El procedimiento del punto 76, donde el anticuerpo monoclonal está asociado operativamente con un indicador.
  78. Un artículo de fabricación útil para diagnosticar o tratar trastornos asociados con SEZ6 que comprende un receptáculo que comprende un modulador de SEZ6 y materiales instructivos para utilizar el modulador de SEZ6 para
- 15
79. El artículo manufacturado del punto 78, donde dicho modulador de SEZ6 es un anticuerpo monoclonal.
  80. El artículo manufacturado del punto 78, donde el receptáculo comprende una placa legible.
  81. Un procedimiento para tratar a un sujeto que padece un trastorno neoplásico que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de SEZ6 internalizante.
- 20
82. El procedimiento del punto 81, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo.
  83. El procedimiento del punto 82, donde dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.
  84. El procedimiento del punto 83, donde el anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo humanizado.
  85. El procedimiento del punto 83, donde el anticuerpo monoclonal comprende además un agente citotóxico.
  86. El procedimiento del punto 81, que comprende además la etapa de administrar un agente anticanceroso.
- 25
87. El procedimiento del punto 81, donde el trastorno neoplásico comprende un tumor que exhibe características neuroendocrinas.
  88. El procedimiento del punto 81, donde el trastorno neoplásico comprende un tumor que exhibe características neurales.
  89. El procedimiento del punto 81, donde el trastorno neoplásico comprende un cáncer de pulmón.
- 30
90. El procedimiento del punto 81, donde el trastorno neoplásico comprende un cáncer de pulmón microcítico.
  91. Un procedimiento para tratar a un sujeto que padece un trastorno neoplásico que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de SEZ6 neutralizante.
  92. El procedimiento del punto 91, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo.
  93. El procedimiento del punto 92, donde dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.
- 35
94. El procedimiento del punto 93, donde el anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo humanizado.
  95. El procedimiento del punto 94, donde dicho anticuerpo humanizado monoclonal comprende además un agente citotóxico.
  96. El procedimiento del punto 91, que comprende además la etapa de administrar un agente anticanceroso.
  97. El procedimiento del punto 91, donde el trastorno neoplásico comprende un tumor que exhibe características
- 40
- neurales.
  98. El procedimiento del punto 91, donde el trastorno neoplásico comprende un tumor que exhibe características neuroendocrinas.
  99. El procedimiento del punto 91, donde el trastorno neoplásico comprende un cáncer de pulmón.
  100. El procedimiento del punto 99, donde el trastorno neoplásico comprende un cáncer de pulmón microcítico.
- 45
101. Un procedimiento para identificar, aislar, seccionar o enriquecer una población de células iniciadoras de tumores que comprende el paso de poner en contacto las células iniciadoras de tumores con un modulador de SEZ6.
  102. El procedimiento del punto 101, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo.
  103. Un modulador de SEZ6 que comprende un anticuerpo humanizado donde dicho anticuerpo humanizado comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, donde dicha región variable
- 50
- de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190 y SEQ ID NO: 192, y donde dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo
- 55
- que consiste en las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 198 y SEQ ID NO: 199.
  104. Un procedimiento para inhibir o prevenir la metástasis en un sujeto que lo necesite que comprende la etapa de
- 60
- administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un modulador de SEZ6.
  105. El procedimiento del punto 104, donde el sujeto se somete a un procedimiento citorreductor antes o después de la administración del modulador de SEZ6.
  106. El procedimiento del punto 105, donde dicho procedimiento citorreductor comprende la administración de al menos un agente anticanceroso.
- 65
107. Un procedimiento para realizar una terapia de mantenimiento en un sujeto que lo necesite que comprende la

etapa de administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un modulador de SEZ6.

108. El procedimiento del punto 107, donde dicho sujeto ha sido sometido al tratamiento de un trastorno neoplásico antes de administrar el modulador de SEZ6.

109. Un procedimiento para agotar células iniciadoras de tumores en un sujeto que padece un trastorno proliferativo que comprende la etapa de administrar un modulador de SEZ6.

110. Un procedimiento para diagnosticar, detectar o monitorizar un trastorno asociado con SEZ6 *in vivo* en un sujeto que lo necesite que comprende la etapa de administrar un modulador de SEZ6.

111. Un procedimiento para diagnosticar, detectar o monitorizar un trastorno asociado con SEZ6 en un sujeto que lo necesite que comprende el paso de poner en contacto células tumorales circulantes con un modulador de SEZ6.

112. El procedimiento del punto 111, donde dicha etapa de puesta en contacto se produce *in vivo*.

113. El procedimiento del punto 111, donde dicha etapa de puesta en contacto tiene lugar *in vitro*.

114. Un procedimiento para tratar un tumor que exhibe características neuroendocrinas en un paciente que lo necesite que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de SEZ6.

115. El procedimiento del punto 114, donde el tumor que exhibe características neuroendocrinas es un tumor neuroendocrino.

116. Un modulador SEZ6 derivado de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.

117. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítipo asociado con el Dominio Sushi 1 de SEZ6.

118. El modulador de SEZ6 de 117, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

119. El modulador de SEZ6 del punto 118, donde el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo de este comprende un anticuerpo monoclonal.

120. El modulador de SEZ6 del punto 119, donde el modulador de SEZ6 comprende un ADC.

121. El modulador de SEZ6 del punto 120, donde dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

122. El modulador de SEZ6 del punto 121, que comprende además un conector.

123. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítipo asociado con el Dominio Sushi 2 de SEZ6.

124. El modulador de SEZ6 de 123, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

125. El modulador de SEZ6 del punto 124, donde el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo de este comprende un anticuerpo monoclonal.

126. El modulador de SEZ6 del punto 125, donde el modulador de SEZ6 comprende un ADC.

127. El modulador de SEZ6 del punto 126, donde dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

128. El modulador de SEZ6 del punto 127, que comprende además un conector.

129. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítipo asociado con el Dominio Sushi 3 de SEZ6.

130. El modulador de SEZ6 de 129, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

131. El modulador de SEZ6 del punto 130, donde el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo de este comprende un anticuerpo monoclonal.

132. El modulador de SEZ6 del punto 131, donde el modulador de SEZ6 comprende un ADC.

133. El modulador de SEZ6 del punto 132, donde dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

134. El modulador de SEZ6 del punto 133, que comprende además un conector.

135. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítipo asociado con el Dominio Sushi 4 de SEZ6.

136. El modulador de SEZ6 de 135, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

137. El modulador de SEZ6 del punto 136, donde el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo de este comprende un anticuerpo monoclonal.

138. El modulador de SEZ6 del punto 137, donde el modulador de SEZ6 comprende un ADC.

139. El modulador de SEZ6 del punto 138, donde dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

140. El modulador de SEZ6 del punto 139, que comprende además un conector.

141. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítipo asociado con el Dominio Sushi 5 de SEZ6.

142. El modulador de SEZ6 de 141, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

143. El modulador de SEZ6 del punto 142, donde el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo de este comprende un anticuerpo monoclonal.

144. El modulador de SEZ6 del punto 143, donde el modulador de SEZ6 comprende un ADC.

145. El modulador de SEZ6 del punto 144, donde dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

146. El modulador de SEZ6 del punto 145, que comprende además un conector.

147. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítipo asociado con el Dominio CUB 1 de SEZ6.

148. El modulador de SEZ6 de 147, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento



inmunorreactivo del mismo.

149. El modulador de SEZ6 del punto 148, donde el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo de este comprende un anticuerpo monoclonal.
150. El modulador de SEZ6 del punto 149, donde el modulador de SEZ6 comprende un ADC.
- 5 151. El modulador de SEZ6 del punto 150, donde dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.
152. El modulador de SEZ6 del punto 151, que comprende además un conector.
153. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítipo asociado con el Dominio CUB 2 de SEZ6.
154. El modulador de SEZ6 de 153, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.
- 10 155. El modulador de SEZ6 del punto 154, donde el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo de este comprende un anticuerpo monoclonal.
156. El modulador de SEZ6 del punto 155, donde el modulador de SEZ6 comprende un ADC.
157. El modulador de SEZ6 del punto 156, donde dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.
158. El modulador de SEZ6 del punto 157, que comprende además un conector.
- 15 159. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítipo asociado con el dominio N-terminal de SEZ6.
160. El modulador de SEZ6 de 159, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.
161. El modulador de SEZ6 del punto 160, donde el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo de este comprende un anticuerpo monoclonal.
- 20 162. El modulador de SEZ6 del punto 161, donde el modulador de SEZ6 comprende un ADC.
163. El modulador de SEZ6 del punto 162, donde dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.
164. El modulador de SEZ6 del punto 163, que comprende además un conector.
165. Un modulador de SEZ6 aislado que reside en una sección seleccionada del grupo que consiste en la sección A, sección B, sección C, sección D, sección E, sección F y sección U.
- 25 166. Un modulador de SEZ6 aislado que reside en una sección definida por un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.
- 30 167. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula M-[L-D]<sub>n</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
  - 35 a. M comprende un modulador de SEZ6;
  - b. L comprende un conector;
  - c. D es un agente antiproliferativo; y
  - d. n es un número entero comprendido de aproximadamente 1 a aproximadamente 20.
- 40 168. El conjugado anticuerpo-fármaco del punto 167, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o un fragmento inmunorreactivo del mismo.
169. El conjugado anticuerpo-fármaco del punto 168, donde dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.
170. El conjugado anticuerpo-fármaco del punto 169, donde dicho anticuerpo se deriva de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.
- 50 171. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 169, donde el anticuerpo está humanizado.
172. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 167, donde el conector comprende un conector escindible.
173. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 172, donde dicho conector escindible comprende un conector peptídico.
- 55 174. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 167, donde dicho agente antiproliferativo comprende un agente citotóxico.
175. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 174, donde dicho agente citotóxico comprende una pirrolobenzodiazepina.
- 60 176. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 175, donde dicho pirrolobenzodiazepina comprende un dímero de pirrolobenzodiazepina.
177. Un modulador de SEZ6 aislado que reside en una sección seleccionada del grupo que consiste en la sección A, sección B, sección C, sección D, sección E, sección F y sección U.
178. Un modulador de SEZ6 aislado que reside en una sección definida por un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15,
- 65

- SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.
179. Un conjugado anticuerpo-fármaco de la fórmula:
- M-[L-D]<sub>n</sub>
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
- a) M comprende un modulador de SEZ6;
- b) L comprende un conector opcional;
- c) D es un agente citotóxico seleccionado del grupo que consiste en auristatinas, maitansinoides, amanitinas y dímeros de pirrolobenzodiazepina.
- d) n es un número entero de aproximadamente 1 a aproximadamente 20.
180. El conjugado anticuerpo-fármaco del punto 179, donde dicho modulador de SEZ6 comprende un anticuerpo o un fragmento inmunorreactivo del mismo.
181. El conjugado anticuerpo-fármaco del punto 180, donde dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.
182. El conjugado anticuerpo-fármaco del punto 181, donde dicho anticuerpo se deriva de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.
183. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 182, donde el anticuerpo está humanizado.
184. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 183, donde el conector comprende un conector escindible.
185. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 184, donde dicho conector escindible comprende un conector peptídico.
186. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 185, donde dicho agente antiproliferativo comprende un agente citotóxico.
187. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 186, donde dicho agente citotóxico comprende una pirrolobenzodiazepina.
188. El conjugado de anticuerpo-fármaco del punto 187, donde dicho pirrolobenzodiazepina comprende un dímero de pirrolobenzodiazepina.
189. Un modulador de SEZ6 que comprende una CDR de cualquiera de las SEQ ID NO: 20-203.
190. El modulador de SEZ6 del punto 189, donde dicho modulador comprende una pluralidad de CDR de cualquiera de las SEQ ID NO: 20-203.
191. Un modulador de anticuerpo de SEZ6 que compete por la unión a una proteína SEZ6 con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200, donde la unión del modulador de anticuerpo de SEZ6 a la proteína SEZ6 se inhibe al menos un 30 %.
192. Un modulador de SEZ6 que se une a un epítipo de la proteína SEZ6 que comprende los aminoácidos Q12, P14, I16, E17 y E18 (SEQ ID NO: 401).
193. Un modulador de SEZ6 que se une a un epítipo de la proteína SEZ6 que comprende los aminoácidos L73, P74, F75, Q76, P77, D78 y P79 (SEQ ID NO: 402).
194. Un procedimiento para tratar a un sujeto que padece un trastorno proliferativo que comprende la etapa de administrar un modulador de SEZ6 que se une a un epítipo contenido en un dominio de SEZ6 seleccionado del grupo que consiste en el dominio N-terminal, el dominio Sushi 1, el dominio Cub 1, el dominio Sushi 2, el dominio Cub 2, el dominio Sushi 3, el dominio Sushi 4 y el dominio Sushi 5.
195. Un modulador de anticuerpo de SEZ6 humanizado seleccionado del grupo que consiste en hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, SC17.34, hSC17.46, SC17.151, SC17.155, SC17.156, SC17.161 y SC17.200.

## EJEMPLOS

65

[0496] La presente invención, tal como se ha descrito anteriormente generalmente, se comprenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo ilustrativo y no se pretende que limiten la presente invención. No se pretende que los ejemplos representen que los siguientes experimentos son todos o los únicos experimentos realizados. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión equivale o es próxima a la presión atmosférica.

#### Ejemplo 1

#### 10 Identificación de tumores con características neuroendocrinas y análisis de la expresión de marcadores utilizando la secuenciación del transcriptoma completo

[0497] Los tumores neuroendocrinos (NET) que se originan en el sistema endocrino difuso son poco frecuentes, con una incidencia de 2-5 cada 100.000 personas, pero son sumamente agresivos. Los tumores neuroendocrinos aparecen en las glándulas suprarrenales, riñón, aparato genitourinario (vejiga, próstata, ovario, cuello del útero y endometrio), páncreas, tracto gastrointestinal (estómago y colon), tiroides (cáncer medular de tiroides) y pulmón (carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoide). Estos tumores pueden secretar varias hormonas, incluidas la serotonina y/o cromogranina A, que pueden provocar síntomas debilitantes conocidos como el síndrome carcinoide. Estos tumores se pueden detectar mediante marcadores inmunohistoquímicos positivos tales como la enolasa neuroespecífica (NSE, conocida también como enolasa gamma, símbolo génico = ENO2), CD56/NCAM1, y sinaptofisina. Las quimioterapias tradicionales no han tenido éxito en el tratamiento de NET y la mortalidad debida a la diseminación metastásica es un resultado común. Desafortunadamente, en la mayoría de los casos, la cirugía es el único tratamiento curativo potencial, siempre que se lleve a cabo después de una detección temprana y antes de la metástasis tumoral. En este contexto, se han realizado estudios para identificar dianas terapéuticas novedosas asociadas con tumores que comprenden características neuroendocrinas.

[0498] Con el fin de identificar y caracterizar los tumores tal como existen en pacientes que padecen cáncer, se desarrolló y mantuvo un banco de tumores de xenoinjerto no tradicionales (NTX) utilizando técnicas conocidas en la técnica. El banco de tumores NTX, que comprende un número sustancial de líneas celulares de tumores discretas, se propagó en ratones inmunodeprimidos mediante múltiples pases de células tumorales heterogéneas obtenidas originariamente a partir de numerosos pacientes con cáncer que padecían diversas neoplasias de tumores sólidos. (Cabe destacar que en algunos de los Ejemplos y las FIGS. en el presente documento, el número de pases de la muestra evaluada se indica como p0-p#, el cual se adjunta a la designación de la muestra, donde p0 indica una muestra sin pases obtenida directamente a partir de un tumor del paciente y p# indica el número de veces que se ha realizado un pase del tumor por un ratón antes de las pruebas). La disponibilidad continua de un gran número de líneas celulares de tumores NTX de los primeros pases discretas con linajes bien definidos facilita considerablemente la identificación y la caracterización de células purificadas a partir de las líneas celulares. En dicho estudio, el uso de líneas celulares NTX sometidas a un número mínimo de pases simplifica la experimentación *in vivo* y proporciona resultados fácilmente verificables. Además, los tumores NTX de los primeros pases responden a agentes terapéuticos, tales como irinotecán (es decir, Camptosar®) y regímenes de cisplatino/etopósido, lo cual proporciona perspectivas relevantes desde un punto de vista clínico sobre los mecanismos subyacentes que estimulan el crecimiento tumoral, la resistencia a las terapias actuales y la recidiva tumoral.

[0499] A medida que se fueron estableciendo las líneas celulares de tumores NTX, su fenotipo se caracterizó de diversas formas para examinar la expresión génica global. Para identificar qué líneas de NTX en el banco pueden ser NET, se generaron perfiles de expresión génica mediante la secuenciación del transcriptoma completo y/o el análisis de micromatrices. Específicamente, los datos se examinaron para identificar tumores que expresaban niveles elevados de genes específicos que se sabe que son altos en NET o se utilizan como marcadores histoquímicos de la diferenciación neuroendocrina (por ejemplo, ASCL1, NCAM1, CHGA), así como también tumores con cambios en los genes de la vía NOTCH indicativos de la supresión de la señalización de NOTCH (por ejemplo, niveles reducidos de receptores NOTCH, y cambios en ligandos y moléculas efectoras).

[0500] Más particularmente, una vez que se establecieron diversas líneas celulares de tumores NTX tal como se realiza comúnmente para tumores humanos en ratones muy inmunodeprimidos, los tumores se extirparon cuando alcanzaron 800-2.000 mm<sup>3</sup>, y las células se disociaron y dispersaron en suspensión utilizando técnicas de digestión enzimática reconocidas en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 2007/0292414). A continuación, se agotaron las células murinas de los preparados de células disociadas a partir de estas líneas NTX, y posteriormente se aislaron además subpoblaciones de células tumorales humanas por clasificación de células activadas por fluorescencia y se lisaron en tampón de lisis de ARN RLTplus (Qiagen). Estos lisados se almacenaron después a -80 °C hasta su uso. Tras descongelarlos, se extrajo el ARN total utilizando un kit de aislamiento RNeasy (Qiagen) siguiendo las instrucciones del fabricante y se cuantificó en un espectrofotómetro Nanodrop (Thermo Scientific) y un Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies) de nuevo siguiendo los protocolos y los ajustes de los instrumentos recomendados por el fabricante. Las preparaciones de ARN total resultantes fueron adecuadas para la secuenciación genética y el análisis de la expresión génica.

**[0501]** Se realizó una secuenciación del transcriptoma completo utilizando el sistema de secuenciación de nueva generación SOLiD (secuenciación por ligamiento/detección de oligonucleótidos) 4.5 o SOLiD 5500x1 de Applied Biosystems (ABI) (Life Technologies) en muestras de ARN de líneas NTX. Se generó ADNc a partir de muestras de ARN total utilizando un protocolo de transcriptoma completo (WT) modificado de ABI diseñado para ARN total de bajo insumo o el sistema Ovation RNA-Seq V2™ (NuGEN Technologies Inc.). El protocolo WT de bajo insumo modificado utiliza 1,0 ng de ARN total para amplificar ARNm en el extremo 3', lo cual conduce a una fuerte distorsión en 3' de la expresión génica mapeada, mientras que el sistema de NuGen permite una amplificación más uniforme a lo largo de todo el transcrito e incluye la amplificación de tanto el ARNm como el ADNc transcrito no poliadenilado utilizando hexámeros aleatorios. La biblioteca de ADNc se fragmentó y se añadieron adaptadores con códigos de barras para poder combinar colecciones de fragmentos de muestras diferentes.

**[0502]** Las plataformas de secuenciación de nueva generación SOLiD 4.5 y SOLiD 5500x1 de ABI permiten la secuenciación en paralelo de transcriptomas de múltiples líneas NTX y poblaciones clasificadas. Se construye una biblioteca de ADNc a partir de cada muestra de ARN, que se fragmenta y se le asigna un código de barras. Los códigos de barras de cada biblioteca de fragmentos permiten combinar múltiples muestras en concentraciones iguales y analizarlas conjuntamente garantizando a la vez la especificidad de cada muestra. Las muestras se someten a PCR de emulsión utilizando el sistema robótico de microesferas SOLiD™ EZ Bead™ de ABI, que garantiza la uniformidad de la muestra. La secuenciación de extremos pareados genera una lectura de 50 bases en la dirección de 5' a 3' y una lectura de 25 bases en la dirección de 3' a 5' para cada fragmento amplificado clonalmente en una única microesfera que existe en la combinación. En el caso de la plataforma 5500x1, para cada grupo de 8 muestras combinadas en el procedimiento mencionado anteriormente, se depositan microesferas uniformemente en 6 hileras de un único canal en un único chip. Esto generará, de media, más de 50 millones de lecturas de 50 bases y 50 millones de lecturas de 25 bases para cada una de las 8 muestras y genera una representación muy precisa del nivel de transcrito de ARNm en las células tumorales. Los datos generados por la plataforma SOLiD mapearon 34.609 genes tal como anota la versión 47 de RefSeq utilizando la versión hg19.2 de NCBI del genoma humano publicado y proporcionaron mediciones verificables de los niveles de ARN en la mayoría de las muestras.

**[0503]** La plataforma SOLiD no solo es capaz de capturar la expresión, sino también los SNP, eventos de corte y empalme alternativos conocidos y no conocidos, ARN no codificantes pequeños y potencialmente descubrimientos de nuevos exones basándose únicamente en el alcance de la lectura (lecturas mapeadas especialmente para posiciones genómicas no anotadas previamente). Por lo tanto, el uso de esta plataforma de secuenciación de nueva generación acompañada del análisis de datos registrados y el software de visualización permitió de este modo descubrir la expresión diferencial de transcritos así como también diferencias y/o preferencias por variantes de corte y empalme específicas de transcritos de ARNm expresados. Los datos de secuenciación de la plataforma SOLiD se representan nominalmente como un valor de la expresión de transcritos utilizando las cifras de RPM (lecturas por millón) y RPKM (lecturas por kilobase por millón), lo cual permite el análisis básico de la expresión diferencial según la práctica estándar.

**[0504]** La secuenciación del transcriptoma completo de cuatro tumores (LU73, LU64, LU86 y LU95) debidos al cáncer de pulmón microcítico (SCLC), un tumor ovárico (OV26) y un carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC; LU37) dio como resultado la determinación de los patrones de expresión génica que se encuentran normalmente en NET (FIG. 6A). Más específicamente, estos tumores presentaron una alta expresión de varios marcadores de NET (ASCL1, NCAM1, CHGA), así como también unos niveles reducidos de receptores Notch y moléculas efectoras (por ejemplo, HES1, HEY1), y una alta expresión de marcadores de la supresión de Notch (por ejemplo, DLL3 y HES6). En cambio, 4 muestras de pulmón normal, 3 tumores de adenocarcinoma de pulmón (LU137, LU146 y LU153) y 3 carcinomas de pulmón de células escamosas (LU49, LU70 y LU76) presentan todos ellos expresión de varios receptores Notch y moléculas efectoras, y no muestran una alta expresión de supresores de Notch tales como HES6 y DLL3.

**[0505]** Además, como se observa en la FIG. 6B, un análisis de los datos del transcriptoma completo que compara muestras de tejidos normales con varias poblaciones de NTX de pulmón con características neuroendocrinas mostró que SEZ6 se reguló positivamente en el nivel del transcrito de ARNm en cuatro poblaciones de cáncer de pulmón con características neuroendocrinas (LU73, LU64, LU86 y LU95) en comparación con una expresión del transcrito extremadamente baja o nula en los tejidos normales ensayados. Estos resultados sugieren que SEZ6 puede desempeñar una función importante en la tumorigénesis y el mantenimiento de cánceres particulares (incluidos los cánceres de pulmón con características neuroendocrinas). Basándose en estos resultados, se seleccionó SEZ6 para análisis posteriores como una diana inmunoterapéutica potencial.

## Ejemplo 2

### Análisis de micromatrices y por RT-PCR de la expresión génica en tumores NTX seleccionados con características neuroendocrinas

**[0506]** Para intentar identificar NET adicionales en el banco de NTX mencionado anteriormente, aparte de para los que se dispone de datos del transcriptoma completo obtenidos por SOLiD, se examinó un grupo mayor de líneas

NTX utilizando un análisis de micromatrices. Específicamente, se analizaron 2-6 µg de muestras de ARN total derivadas de tumores enteros en 46 líneas NTX o de 2 tejidos normales utilizando una plataforma de micromatrices OneArray® (Phalanx Biotech Group), que contiene 29.187 sondas designadas contra 19.380 genes en el genoma humano. Más específicamente, se obtuvieron muestras de ARN (como se ha descrito en el Ejemplo 1) a partir de 46 tumores NTX enteros derivados de pacientes que comprendían cánceres colorrectales (CR), melanoma (SK), de riñón (KD), pulmón (LU), ovario (OV), endometrio (EM), mama (BR), hígado (LIV) o páncreas (PA). Se utilizaron tejidos colorrectales normales (NormCR) y de páncreas normal (NormPA) como controles. Aún más específicamente, los tumores de pulmón se subclasificaron además como cánceres de pulmón microcíticos (SCLC), cánceres de células escamosas (SCC) o carcinomas neuroendocrinos de células grandes (LCNEC). Las muestras de ARN se analizaron por triplicado utilizando los protocolos del fabricante y los datos resultantes se analizaron utilizando prácticas estándar en la industria para normalizar y transformar los valores de intensidad medidos obtenidos para el gen en cuestión en cada muestra. Se utilizó un algoritmo de agrupación jerárquica de Pearson Spearman imparcial en el conjunto de paquetes de R/BioConductor denominado hclust.2 para crear un dendrograma micromatricular estándar para estas 48 muestras. Como se conoce en la técnica, R/BioConductor es un lenguaje de programación estadístico de código abierto de uso extendido entre los círculos académicos, financieros y la industria farmacéutica para el análisis de datos. Generalmente, los tumores se dispusieron y agruparon en función de sus patrones de expresión génica, intensidad de expresión, etc.

**[0507]** Como se muestra en la FIG. 7A, el dendrograma derivado de las 48 muestras y para todos los 19.380 genes, agrupó líneas NTX juntas en función de su tipo de tumor o tejido de origen. Varios tumores normalmente asociados con fenotipos neuroendocrinos se agruparon juntos en la rama señalada como (1); estos incluían cánceres de piel, numerosos cánceres de pulmón y otros NET. Resulta interesante que una subrama, señalada como (2), mostró que dos cánceres de pulmón de células grandes con características neuroendocrinas (LU50.LCNEC y LU37.LCNEC) y un cáncer de pulmón microcítico (LU102.SCLC) se agruparon con un tumor de ovario (OV26) y un tumor de riñón (KD66) (grupo C), lo que sugiere que estos últimos tumores también poseían fenotipos neuroendocrinos. Además, la FIG. 7A muestra un grupo D, que consiste en 3 tumores SCLC adicionales, y a su derecha se encuentra un grupo pequeño (grupo E) que contiene un tumor SCLD adicional (LU100) y un tumor de endometrio neuroendocrino (EM6). Generalmente, se entiende que todos los tumores de los grupos D y E poseen algunas características neuroendocrinas, basándose en la bibliografía académica y la experiencia patológica en centros sanitarios. El hecho de que el grupo G, que comprende SCC, se pueda encontrar en una rama completamente diferente del dendrograma de la FIG. 7A indica que la agrupación no depende exclusivamente del órgano de origen del tumor.

**[0508]** Una inspección más exhaustiva de una colección de marcadores génicos asociados con NET (FIG. 7B) muestra que estos se expresan en niveles elevados en tumores que forman parte de los grupos C y D, mientras que se expresan en niveles mínimos en tumores del grupo G (carcinoma de células escamosas del pulmón), lo que sugiere que los grupos C y D representan NET o tumores con un fenotipo neuroendocrino. Más específicamente, los NET del grupo C expresan niveles elevados de ASCL1, CALCA, CHGA, SST y NKX2-1, mientras que los NET del grupo D expresan niveles elevados de CHGA, ENO2 y NCAM1, y es la expresión de estos genes de fenotipo neuroendocrino la responsable en parte de la agrupación de estos tumores. Una característica interesante es la fuerte expresión de KIT en el grupo D, un gen cuya asociación con tumores neuroendocrinos ha sido descrita ocasionalmente, pero que se relaciona claramente con la oncogénesis en otros contextos. Esto contrasta con los tumores SCC del grupo G que carecen de una fuerte expresión de cualquiera de estos genes (FIG. 7B).

**[0509]** Los tumores del grupo C muestran un fenotipo consonante con una reducción en la señalización Notch: una falta de expresión de cualquier receptor Notch, una falta relativa de expresión de JAG1 y HES1, y niveles elevados de expresión de ASCL1 (FIG. 7C). De forma interesante, el grupo D muestra una alta expresión de HES6, un factor de transcripción que puede soportar la actividad de ASCL1 al antagonizar la actividad de HES1 mediante la formación de heterodímeros.

**[0510]** En vista de los resultados mencionados anteriormente, se examinó la expresión de ARNm de HES6 procedente de diversas líneas NTX y tejidos normales utilizando un equipo 7900HT de Applied Biosystems (Life Technologies) para realizar una RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR) a tiempo real Taqman según los protocolos del fabricante. Se aisló ARN como se ha descrito anteriormente y se chequeó para comprobar que su calidad era adecuada para el análisis de la expresión génica. Se adquirió ARN de tejidos normales (Agilent Technologies y Life Technologies). Se utilizaron 200 ng de ARN para sintetizar ADNc utilizando el kit de archivo de ADNc (Life Technologies). El ADNc se utilizó para el análisis de qRT-PCR en matrices de baja densidad de Taqman (TLDA; Life Technologies) que contenían el ensayo Taqman de HES6 para medir los niveles de ARNm de HES6.

**[0511]** Se muestran los niveles de ARNm de HES6 para cada muestra de las líneas NTX o tejidos normales (un punto en la gráfica) después de la normalización respecto a controles endógenos. Los valores normalizados se representan gráficamente en relación con la expresión media en los tejidos normales de interés para la toxicidad (NormTox). Esta técnica permitió identificar y caracterizar rápidamente diversos tumores con características neuroendocrinas a partir del banco de tumores NTX mediante la medición de HES6 y otros marcadores relevantes. La FIG. 7D ilustra la sobreexpresión general de HES6 en los tumores de muestra con características neuroendocrinas

(por ejemplo, LU-SCLC, LU-LCNEC) en comparación con tejidos normales, tumores de mama, colon, hígado y otros tumores seleccionados. Es significativo que estos datos micromatriciales y de qPCR muestren que al menos algunos tumores de endometrio, riñón y de ovario pueden presentar características tumorales neuroendocrinas (FIGS. 7A y 7D).

**[0512]** Los datos micromatriciales generados como se ha descrito anteriormente no solo mostraron que los tumores en los grupos C, D y E exhibían diversos marcadores neuroendocrinos, sino que también mostraron que los tumores en esos grupos expresaban marcadores que indicaban neurogénesis, compromiso neural o diferenciación hacia los destinos neurales (FIG. 7E). Cabe destacar que los tumores en el grupo D presentan frecuentemente un aumento de la expresión más fuerte y más uniforme de muchos de estos marcadores (por ejemplo, receptores BEX1 y BEX4, CD56, NRCAM, SEMA, factores SOX y ZIC) y presentan frecuentemente un aumento de la expresión hormonal menor en comparación con otros grupos, lo cual sugiere un fenotipo más neural.

### Ejemplo 3

#### Expresión de ARNm de SEZ6 en tumores con características neuroendocrinas y neurales

**[0513]** Se utilizaron varias técnicas para identificar tumores con características neuroendocrinas, que incluyeron la secuenciación del transcriptoma completo (Ejemplo 1), así como también la micromatriz y qRT-PCR (Ejemplo 2). Los datos generados de este modo se analizaron posteriormente con el fin de establecer dianas terapéuticas potenciales que presenten una expresión muy elevada en tumores neuroendocrinos en comparación con tumores no neuroendocrinos y tejidos normales. Como se ha analizado en el Ejemplo 1, se ha comprobado que SEZ6, una proteína transmembrana de un único pase que se expresa principalmente en el cerebro normal, presenta una expresión elevada en muchos tumores neuroendocrinos (FIG. 6B).

**[0514]** Los datos micromatriciales generados en el Ejemplo 2 indicaron que los tumores localizados en los grupos C, D y E expresaban marcadores neuroendocrinos (FIG. 7B) y marcadores neurales (FIG. 7E). Cabe destacar que los tumores en esos mismos grupos también presentaron niveles elevados del transcrito de SEZ6, lo cual sugiere que SEZ6 está asociado con tumores de características neuroendocrinas y neurales (FIG. 7F). Esto concuerda con la función conocida de SEZ6 en el desarrollo del prosencéfalo posnatal y la expresión continuada en las regiones específicas del hipocampo en el adulto. Se cree que SEZ6 desempeña funciones importantes en la señalización y el reconocimiento entre células. A menudo las vías de desarrollo se expresan de forma inadecuada en los tumores.

**[0515]** Con el fin de determinar los niveles de expresión del ARNm de SEZ6 en líneas de tumores NTX de varias muestras, se realizó una qRT-PCR utilizando el ensayo de Taqman para SEZ6 esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 1, se convirtió en ADNc utilizando el kit de archivo de ADNc (Life Technologies). El ADNc se preamplificó utilizando un ensayo de Taqman específico para SEZ6 y a continuación se utilizó para llevar a cabo la qRT-PCR. La expresión en tejidos normales (NormTox o Norm) se comparó con la expresión en las líneas de NTX siguientes, donde el número entre paréntesis indica el número de líneas de NTX únicas ensayadas: BR (5), CR (6), KDY (9), OV (16), PA (9), adenocarcinoma de pulmón (LU-Adeno) (7), LCNEC (2), SCC (11) y SCLC (15) (FIG. 8B). El NTX de SCLC y LCNEC presentó la expresión más elevada de SEZ6, aunque también se observó cierta expresión de SEZ6 en líneas de NTX de OV, PA, CR y LU-Adeno en comparación con las muestras de tejido normal.

**[0516]** Para extender el análisis de la expresión de SEZ6 a una matriz más amplia de muestras de tumores, se realizó una qRT-PCR utilizando el sistema Fluidigm BioMark™ HD. Resumiendo, 1 ng de ARN, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, se convirtió en ADNc utilizando el kit de archivo de ADNc (Life Technologies). El ADNc se preamplificó utilizando un ensayo de Taqman específico para SEZ6 y a continuación se utilizó para llevar a cabo la qRT-PCR. La expresión en tejidos normales (NormTox o Norm) se comparó con la expresión en las líneas de NTX siguientes, donde el número entre paréntesis indica el número de líneas de NTX únicas ensayadas: BR (5), CR (6), KDY (9), OV (16), PA (9), adenocarcinoma de pulmón (LU-Adeno) (7), LCNEC (2), SCC (11) y SCLC (15) (FIG. 8B). El NTX de SCLC y LCNEC presentó la expresión más elevada de SEZ6, aunque también se observó cierta expresión de SEZ6 en líneas de NTX de OV, PA, CR y LU-Adeno en comparación con las muestras de tejido normal.

**[0517]** «NormTox» representa las siguientes muestras de tejido normal: dos muestras de colon, dos de riñón, dos de hígado, dos de pulmón, dos de páncreas, dos de corazón, una de esófago, una de músculo esquelético, una de piel, una de intestino delgado, una de bazo, una de estómago y una de tráquea. Otro conjunto de tejidos normales denominados «Norm» representa las siguientes muestras de tejido normal: cerebro, mama, cuello uterino, ovario, células mononucleares de sangre periférica, placenta, próstata, testículos, timo y tiroides. La mayoría de tejidos normales no presentan expresión de SEZ6, mientras que se observa una expresión baja en el páncreas, colon, hígado y pulmón, y una expresión elevada en el cerebro. Se realizó un ensayo de Taqman específico para SEZ6 diferente, utilizando esencialmente el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente, en varias líneas de tumores NTX. El número de líneas tumorales que se evaluaron para cada tipo de tumor se representa como el denominador, mientras

que el número de tumores que expresaron SEZ6 se representa como el numerador: 1/5 CR, 2/2 GA, 1/1 GB (glioblastoma), 1/1 KDY, 2/6 SK, 2/4 LU-Adeno, 2/2 LCNEC, 3/10 LU-SCC, 10/10 SCLC y 1/2 OV (datos no mostrados).

- [0518]** Considerados conjuntamente, estos datos sugieren que SEZ6 se regula positivamente en tumores que presentan características neuroendocrinas y neurales, lo cual sugiere que puede servir como una diana terapéutica para el tratamiento de estos tipos de tumores.

#### Ejemplo 4

#### 10 Expresión de ARNm de SEZ6 en varias muestras tumorales y de tejido normal utilizando qRT-PCR

- [0519]** Para extender el análisis de la expresión de SEZ6 a una matriz más amplia de muestras de tumores, se llevó a cabo una qRT-PCR Taqman sustancialmente como se ha descrito en los Ejemplos anteriores en una matriz de 384 pocillos para qPCR TissueScan™ (Origene Technologies). Esta matriz permite comparar la expresión génica de 18 tipos de tumores sólidos diferentes, con múltiples muestras derivadas de pacientes para cada tipo de tumor y de tejido adyacente normal.

- [0520]** A este respecto, las FIGS. 9A y 9B muestran los niveles de expresión génica absoluta y relativa, respectivamente, de SEZ6 en muestras de tumores enteros (puntos grises) o tejido adyacente normal (NAT; puntos blancos) de pacientes con uno de los dieciocho tipos de tumores sólidos diferentes. Más específicamente, la FIG. 9A muestra el nivel de expresión de ARNm absoluto para SEZ6 en varias muestras de tumores enteros o tejido adyacente normal de características similares. La FIG. 9B muestra el nivel de expresión de SEZ6 una vez normalizado respecto a la  $\beta$ -actina y se representa gráficamente de forma relativa a la expresión en tejido adyacente normal para cada tipo de tumor analizado. A las muestras en las cuales no se detectó SEZ6 se les asignó un valor Ct de 50, que representa el último ciclo de amplificación en el protocolo experimental. Cada punto representa una única muestra de tejido, representándose el valor de la media geométrica como una línea negra.

- [0521]** Utilizando esta matriz de Origene, se observó la sobreexpresión de SEZ6 en un subconjunto de cánceres suprarrenales, de hígado, de pulmón, ováricos y pancreáticos, muchos de los cuales pueden representar tumores neuroendocrinos o tumores con fenotipos neuroendocrinos poco diferenciados. Como indica la expresión génica absoluta en la FIG. 9A, los testículos y el páncreas normales son los únicos tejidos normales con una expresión elevada de SEZ6. Esto sugiere que SEZ6 puede desempeñar una función en la tumorigénesis y/o el avance del tumor en una amplia variedad de tumores, incluidos, sin carácter limitante, aquellos que presentan características neuroendocrinas y neurales.

#### Ejemplo 5

#### Clonación y expresión de proteínas SEZ6 recombinantes

#### 40 SEZ6 humana

- [0522]** Con el fin de generar y desarrollar todos los materiales moleculares y celulares necesarios en la presente invención con relación a SEZ6 humana, se generó ADNc (FIG. 3A; SEQ ID NO: 5) que codificaba la proteína SEZ6 humana madura completa (FIG. 3B, SEQ ID NO: 6) como se indica a continuación. Se adquirió ADNc humano comercial para SEZ6 de Open Biosystems, donde esta secuencia de ADNc corresponde al número de acceso del NCBI BC146292. Los alineamientos de secuencia indicaron que la proteína codificada por BC146292 difería en varios residuos de la de RefSeq NP\_849191 (véanse los residuos 414, 415 y 417, FIG. 3C), que codificaba la proteína SEZ6 humana endógena. Se utilizó PCR para amplificar dos fragmentos de ADNc diferentes del clon BC146292, donde los cebadores utilizados introdujeron los cambios deseados en el ADNc en los residuos 414-417 durante el proceso de superponer PCR para crear un ADNc que codificara una proteína SEZ6 madura con una secuencia idéntica a la codificada por NM\_178860, la secuencia de ARNm que codifica la proteína SEZ6 humana endógena. El clon de ADNc reparado, denominado hSCRx17 (FIG. 3A), se utilizó para todas las modificaciones por ingeniería genética posteriores de las construcciones que expresaban la proteína SEZ6 humana madura o fragmentos de la misma.

- [0523]** Con el fin de generar moduladores inmunorreactivos o inmunoespecíficos para la molécula de SEZ6, se generó un gen de fusión quimérico en el cual la porción ECD de la proteína SEZ6 humana se fusionó con el dominio Fc de IgG2 humana (FIG. 4A, SEQ ID NO: 8). Esto se llevó a cabo como se indica a continuación: el ADNc que codifica el ECD de SEZ6 se amplificó mediante PCR a partir del clon de ADNc hSCRx17 (FIG. 3A) y este producto de PCR se subclonó posteriormente en un vector de expresión dirigido por CMV en marco y aguas abajo respecto a la secuencia del péptido señal de IgK y aguas arriba respecto al ADNc de Fc de IgG2 humana, utilizando técnicas moleculares estándar. La secuencia de ADNc que codifica la proteína de fusión hSEZ6-Fc, denominada hSCRx17-Fc ORF, se muestra en la FIG. 4A; la correspondiente secuencia proteica codificada por hSCRx17-Fc ORF se muestra en la FIG. 4B (SEQ ID NO: 9). Las regiones subrayadas de las secuencias corresponden a Fc de IgG2 humana. Las regiones subrayadas y en negrita corresponden al péptido señal de IgK y las secuencias en negrita corresponden a las porciones de la proteína de fusión codificadas por los sitios de restricción de la clonación que flanquean el ECD de

SEZ6.

**[0524]** Para generar una proteína de ECD hSEZ6 recombinante, se utilizó una estrategia basada en PCR similar. El fragmento de ADNc que codifica el ECD de SEZ6 se amplificó a partir del clon de ADNc hSCRx17 y se subclonó en un vector de expresión dirigido por CMV en marco y aguas abajo respecto a la secuencia del péptido señal de IgK y en marco y aguas arriba respecto a una secuencia que codifica un marcador de epítipo de 9-histidina (SEQ ID NO: 400).

**[0525]** El vector de expresión dirigido por CMV permite una expresión transitoria de nivel elevado en células HEK-293T y/o CHO-S. Los cultivos adherentes o en suspensión de células HEK-293T, o células CHO-S en suspensión se transfectaron con construcciones de expresión que codificaban proteínas hSEZ6 ECD-Fc o hSEZ6-ECD-His, utilizando un polímero de polietilenimina como reactivo de transfección. De tres a cinco días después de la transfección, las proteínas hSEZ6 ECD-Fc o hSEZ6-ECD-His se purificaron a partir de sobrenadantes celulares clarificados utilizando un explorador AKTA y o bien Proteína A MabSelect SuRe™ (GE Healthcare Life Sciences) o columnas de níquel-EDTA (Qiagen), respectivamente.

**[0526]** Se construyó una línea celular estable que sobreexpresaba SEZ6 humana recombinante utilizando vectores lentivíricos para transducir las células HEK-293T como se indica a continuación: Se llevó a cabo una amplificación mediante PCR utilizando el clon hSCRx17 como modelo con el fin de producir un fragmento de ADNc que codificara la proteína SEZ6 humana madura. El fragmento que se generó se subclonó en marco aguas abajo respecto a una secuencia que codificaba un péptido señal de IgK y un marcador de epítipo de DDK modificado por ingeniería genética previamente aguas arriba respecto al sitio de clonación múltiple de pCDH-EF1-MCS-T2A-GFP (System Biosciences) utilizando técnicas de clonación molecular estándar. El vector lentivírico bicistrónico resultante se utilizó para modificar por ingeniería genética líneas celulares que sobreexpresaban un péptido SEZ6-T2A humano-polipéptido GFP. La secuencia de T2A fomenta el salto ribosómico de una condensación de enlace peptídico, lo cual da como resultado dos proteínas independientes, en este caso SEZ6 y GFP.

#### SEZ6 murina

**[0527]** Se modificó una línea celular estable que sobreexpresaba SEZ6 murina recombinante esencialmente como se ha descrito anteriormente para SEZ6 humana recombinante. Se transdujeron células HEK-293T con un vector lentiviral que expresaba SEZ6 murina. El vector se modificó esencialmente como se indica a continuación. Se obtuvo un fragmento de ADNc (FIG. 5A; SEQ ID NO: 10) que codificaba la proteína SEZ6 murina madura enumerada como RefSeq NM\_021286 en la base de datos del NCBI (FIG. 5B; SEQ ID NO: 11) mediante amplificación por PCR a partir de ADNc murino comercial para SEZ6 (Origene; #MC203634) y se subclonó aguas abajo respecto a una secuencia del péptido señal de IgK y una secuencia de marcador epitópico de DDK previamente modificada aguas arriba respecto al sitio de clonación múltiple de pCDH-EF1-MCS-IRES-RFP (System Biosciences) utilizando técnicas de clonación molecular estándar. Esto proporcionó un vector lentiviral bicistrónico que se utilizó para producir una línea celular HEK-293T que sobreexpresara SEZ6 y RFP de murino.

#### SEZ6 de rata

**[0528]** Para generar y desarrollar todos los materiales moleculares y celulares necesarios en la presente invención con relación a las proteínas SEZ6 de rata, el ADNc (FIG. 5C, SEQ ID NO: 12) que codificaba la proteína SEZ6 de rata madura completa (FIG. 5D, SEQ ID NO: 13) se obtuvo como se indica a continuación. Se amplificó un ADNc que codificaba la proteína de rata madura completa (es decir, la proteína completa menos el péptido señal natural) a partir de ADNc Marathon-ready de cerebro de rata (Clontech #639412). Los alineamientos de secuencia indicaron que el ECD de la proteína codificada era homólogo a la proteína SEZ6 de rata endógena enumerada como RefSeq NP\_001099224 en la base de datos del NCBI. Este clon de ADNc, denominado rSCRx17 (FIG. 5D), se utilizó para la modificación posterior de construcciones que expresaban fragmentos de la proteína SEZ6 de rata.

#### SEZ6 de cinomolgo

**[0529]** Para generar y desarrollar todos los materiales moleculares y celulares necesarios en la presente descripción con relación a las proteínas SEZ6 de cinomolgo, el ADNc (FIG. 5E, SEQ ID NO: 14) que codificaba la proteína SEZ6 de cinomolgo (FIG. 5F, SEQ ID NO: 15) se obtuvo como se indica a continuación: Una secuencia de ORF de SEZ6 de cinomolgo prevista se acopló mediante análisis bioinformático del siguiente modo: el ORF del gen SEZ6 humano se obtuvo a partir del número de acceso del NCBI NM\_178860 y se comparó, utilizando el algoritmo BLAST, con los cóntigos de secuenciación aleatoria (shotgun) del genoma completo en la base de datos del NCBI. A continuación, los resultados de BLAST se utilizaron para acoplar posibles ORF de SEZ6 de cinomolgo. La secuencia que codificaba el péptido señal natural previsto de SEZ6 de cinomolgo se eliminó de estas secuencias derivadas de BLAST y se reemplazó con una secuencia que codificaba una secuencia de péptido señal de IgK. Después de la optimización de codones para la producción en células de mamífero, esta secuencia de ORF híbrida completa se clasificó como un gen sintético (GeneWiz). Este clon de ADNc optimizado, denominado cSCRx17 (FIG. 3E), se utilizó para modificar por ingeniería genética posteriormente construcciones que expresaban fragmentos de la proteína SEZ6



de cinomolgo.

#### SEZ6L y SEZ6L2 humanas

5 **[0530]** En el genoma humano, existen dos genes estrechamente relacionados con SEZ6: el gen de tipo homólogo 6 relacionado con las convulsiones (SEZ6L) y el gen de tipo homólogo 6 relacionado con las convulsiones-2 (SEZ6L2). Aunque el porcentaje global de identidad es relativamente bajo entre las tres proteínas (~42 %), existen tramos más pequeños de identidad perfecta entre dos de las proteínas o entre las tres proteínas. Con el fin de investigar cualquier reactividad cruzada posible de los moduladores anti-SEZ6 con las proteínas humanas SEZ6L y

10 SEZ6L2, los marcos de lectura abiertos que codifican los ECD de la proteína SEZ6L humana (NP\_0066938) y la proteína SEZ6L2 humana (NP\_001230261) se optimizaron, en cuanto a sus codones, y se sintetizaron (GeneWiz). Estas secuencias de ADNc optimizadas que codifican los ECD de las proteínas SEZ6L y SEZ6L2 humanas se muestran en las FIGS. 5G y 5I.

#### 15 Material para estudios de reactividad cruzada

**[0531]** Se generó material con el fin de estudiar si los moduladores de SEZ6 de la descripción presentan reactividad cruzada con los homólogos de SEZ6 de cinomolgo y/o rata, o con las proteínas SEZ6L y SEZ6L2 humanas estrechamente relacionadas. Se diseñaron genes de fusión quiméricos en los cuales la porción ECD de la proteína

20 SEZ6 de cinomolgo o rata (subrayada en las FIGS. 5D y 5F, respectivamente) estaba fusionada con un marcador epitópico de 9-histidina (SEQ ID NO: 400). Utilizando PCR, el fragmento de ADNc que codificaba el ECD de SEZ6 de cinomolgo o rata se amplificó a partir de rSCRx17 o cSCRx17, respectivamente, y se subclonó en un vector de expresión dirigido por CMV en marco y aguas abajo respecto a una secuencia de péptido señal de IgK y en marco y aguas arriba respecto a una secuencia que codificaba un marcador epitópico de 9-histidina (SEQ ID NO: 400). De

25 forma similar, se diseñaron genes de fusión quiméricos en los cuales el marco de lectura abierto que codificaba la porción ECD de las proteínas SEZ6L o SEZ6L2 humanas se subclonó en un vector de expresión dirigido por CMV en marco y aguas abajo respecto a una secuencia de péptido señal de IgK y en marco y aguas arriba respecto a una secuencia que codificaba un marcador de epítipo de 9-histidina (SEQ ID NO: 400). Las secuencias de proteínas codificadas resultantes para estas proteínas de fusión se muestran en las FIGS. 5H y 5J, respectivamente, donde la

30 secuencia subrayada representa el ECD de la proteína particular que se está considerando.

**[0532]** Los vectores de SEZ6 ECD-His de rata y cinomolgo generados anteriormente se utilizaron para producir y purificar la proteína rSEZ6-ECD-His y la proteína cSEZ6-ECD-His recombinantes, respectivamente, como se indica a continuación: utilizando técnicas reconocidas en la técnica, los cultivos adherentes o en suspensión de células HEK-

35 293T, o células CHO-S en suspensión se transfectaron con los vectores de expresión que codificaban la proteína rSEZ6-ECD-His o cSEZ6-ECD-His. Se utilizó un polímero de polietilenimina como reactivo de transfección. De tres a cinco días después de la transfección, se purificó la proteína rSEZ6-ECD-His o cSEZ6-ECD-His a partir de sobrenadantes celulares clarificados utilizando un explorador AKTA y columnas de níquel-EDTA (Qiagen). De forma similar, se utilizaron los vectores humanos SEZ6L-ECD-His y SEZ6L2-ECD-His para producir y purificar la proteína

40 humana recombinante SEZ6L-ECD-His y la proteína humana SEZ6L2-ECD-His, como se ha descrito para los homólogos de rata y cinomolgo.

#### **Ejemplo 6**

#### 45 **Generación de moduladores murinos anti-SEZ6**

**[0533]** Se produjeron moduladores de SEZ6 en forma de anticuerpos murinos según las enseñanzas en el presente documento mediante la inoculación con SEZ6-Fc humano. A este respecto, se utilizaron tres cepas de ratón para generar moduladores de tipo anticuerpo monoclonal murino de alta afinidad que se puedan utilizar para asociarse

50 con SEZ6 y/o inhibir su acción con el fin de prevenir y/o tratar varios trastornos proliferativos. Específicamente, se inmunizaron las cepas de ratón Balb/c, CD-1 y FVB con SEZ6-Fc recombinante humano y se utilizaron para producir hibridomas.

**[0534]** El antígeno SEZ6-FC se purificó a partir del sobrenadante de células CHO-S que sobreexpresaban la construcción SEZ6-FC como se ha expuesto en el Ejemplo 5 (FIGS. 4A y 4B). Se utilizaron 10 µg del inmunógeno SEZ6-FC para la primera inmunización y a continuación se utilizaron 5 µg y 2,5 µg del inmunógeno SEZ6-Fc para las siguientes tres inmunizaciones y cinco inmunizaciones, respectivamente. Todas las inmunizaciones se llevaron a cabo con el inmunógeno emulsionado con un volumen equivalente de TITERMAX® Gold (CytRx Corporation) o adyuvante de alumbre. Los anticuerpos murinos se generaron inmunizando seis ratones hembra (dos de cada uno de los

60 siguientes: Balb/c, CD-1, FVB) a través de la almohadilla plantar para todas las inyecciones.

**[0535]** Se utilizaron ensayos ELISA en fase sólida para cribar los sueros de ratón con el fin de determinar los anticuerpos IgG de ratón específicos para SEZ6 humana. Una señal positiva por encima del ruido de fondo indicaba la presencia de anticuerpos específicos para SEZ6. Resumiendo, se recubrieron placas de 96 pocillos (VWR

65 International, Cat. N.º 610744) con 0,5 µg/ml de SEZ6-His recombinante en tampón de recubrimiento para ELISA

durante toda la noche. Después del lavado con PBS que contenía un 0,02 % (v/v) de Tween 20, los pocillos se bloquearon con un 3 % (p/v) de BSA en PBS, 200 µl/pocillo, durante 1 hora a temperatura ambiente (TA). El suero de ratón se tituló (1:100, 1:200, 1:400 y 1:800), se añadió a las placas recubiertas con SEZ6 en una cantidad de 50 µl/pocillo y se incubó a TA durante 1 hora. Las placas se lavaron y después se incubaron con 50 µl/pocillo de anticuerpo anti-IgG de ratón de cabra marcado con HRP, diluido con un factor de 1:10.000 en un 3 % de BSA-PBS o un 2 % de FCS en PBS durante 1 hora a TA. Las placas se lavaron de nuevo y se añadieron 40 µl/pocillo de una solución del sustrato TMB (Thermo Scientific 34028) durante 15 minutos a TA. Después del desarrollo, se añadió un volumen equivalente de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N para detener el desarrollo del sustrato y las placas se analizaron con un espectrofotómetro para una DO 450.

**[0536]** Los ratones inmunizados cuyo suero era positivo se sacrificaron y se les extirparon los ganglios linfáticos drenantes (poplíteos e inguinales, e ilíacos medios si estaban inflamados) y se utilizaron como fuente de células productoras de anticuerpos. Una suspensión de un único tipo de linfocitos B (228,9x10<sup>6</sup> linfocitos) se fusionó con células de mieloma P3x63Ag8.653 no secretoras (ATCC #CRL-1580) en una relación de 1:1 por electrofusión. La electrofusión se realizó utilizando el sistema BTX Hybrimmune™ (BTX Harvard Apparatus), siguiendo las instrucciones del fabricante. Tras el procedimiento de fusión, las células se volvieron a suspender en medio de selección de hibridomas complementado con azaserina (Sigma #A9666), medio DMEM de alto contenido de glucosa con piruvato sódico (Cellgro, Cat. N.º 15-017-CM) que contenía un 15 % de suero fetal Clone I (Hyclone), un 10 % de BM Condimed (Roche Applied Sciences), L-glutamina 4 mM, 100 IU de penicilina-estreptomicina y 2-mercaptoetanol 50 µM, y después se colocaron en tres matraces T225 en 90 ml de medio de selección por matraz. A continuación, los matraces se introdujeron en una incubadora humidificada a 37 °C que contenía un 5 % de CO<sub>2</sub> y un 95 % de aire durante 6-7 días.

**[0537]** Una vez transcurridos de seis a siete días de cultivo, la biblioteca constituida por las células cultivadas a granel en los matraces T225 se colocó con una concentración de 1 célula por pocillo en placas Falcon de 96 pocillos con fondo en forma de U utilizando el clasificador de células Aria I. Los hibridomas seleccionados se cultivaron después en 200 µl de medio de cultivo que contenía un 15 % de suero fetal Clone I (Hyclone), un 10 % de BM-Condimed (Roche Applied Sciences), piruvato de sodio 1 mM, L-glutamina 4 mM, 100 IU de penicilina-estreptomicina, 2-mercaptoetanol 50 µM e hipoxantina 100 µM. Las posibles células de la biblioteca de hibridomas no utilizadas remanentes se congelaron para pruebas futuras de la biblioteca. Una vez transcurridos de diez a once días de cultivo, se analizaron los sobrenadantes de cada pocillo de las células que se encontraban en las placas para detectar los anticuerpos que reaccionaban con SEZ6 mediante ensayos ELISA y FACS.

**[0538]** Para el cribado con ELISA, se recubrieron placas de 96 pocillos con 0,3 µg/ml de SEZ6-Fc en PBS durante toda la noche a 4 °C. Las placas se lavaron y se bloquearon con un 3 % de BSA en PBS/Tween durante una hora a 37 °C y se utilizaron inmediatamente o se mantuvieron a 4 °C. Los sobrenadantes de los hibridomas sin diluir se incubaron en las placas durante una hora a TA. Las placas se lavaron y se sondearon con el anticuerpo anti-IgG de ratón de cabra marcado con HRP, diluido con un factor de 1:10.000 en un 3 % de BSA-PBS durante una hora a TA. Después, las placas se incubaron con una solución de sustrato tal como se ha descrito anteriormente y la lectura se realizó a una DO 450. Los pocillos que contenían inmunoglobulina que se unió preferentemente a SEZ6 humana, según se determinó con una señal por encima del ruido de fondo, se transfirieron y se extendieron.

**[0539]** Los pocillos con hibridomas positivos del cultivo seleccionados que secretaban inmunoglobulina murina también se cribaron para determinar su especificidad por SEZ6 humana y su reactividad cruzada con SEZ6 de cinomolgo, rata y murino, utilizando un ensayo basado en citometría de flujo con 293 células modificadas para que sobreexpresaran el antígeno seleccionado o construcciones fabricadas en el Ejemplo anterior.

**[0540]** Para los ensayos de citometría de flujo, 50x10<sup>4</sup> células h293 transducidas respectivamente con SEZ6 humana, de cinomolgo, rata o murino se incubaron durante 30 minutos con 25-100 µl de sobrenadante de hibridomas. Las células se lavaron con PBS/2 % de FCS dos veces y después se incubaron con 50 µl de un fragmento Fc de anticuerpo anti-IgG de ratón producido en cabra específico secundario conjugado con DyLight 649 diluido con un factor de 1:200 en PBS/2 % de FCS. Después de 15 minutos de incubación, las células se lavaron dos veces con PBS/2 % de FCS, se volvieron a suspender en el mismo tampón con DAPI y se analizaron mediante citometría de flujo utilizando un instrumento FACSCanto II según las instrucciones del fabricante. Los pocillos que contenían inmunoglobulina que se unía preferentemente a células SEZ6<sup>+</sup> GFP<sup>+</sup> se transfirieron y se expandieron. Los hibridomas clónicos específicos para hSEZ6 resultantes se conservaron criogénicamente en medio de congelación CS-10 (Biolife Solutions) y se guardaron en nitrógeno líquido. Los anticuerpos que se unían a células con SEZ6 humanas, de cinomolgo, rata o murino se consideraron anticuerpos con reactividad cruzada (véase la FIG. 11A).

**[0541]** Los análisis de ELISA y de citometría de flujo confirmaron que el anticuerpo purificado a partir de todos o la mayoría de estos hibridomas se unía a SEZ6 de un modo dependiente de la concentración. Los pocillos que contenían inmunoglobulina que se unía a células con SEZ6 y GFP se transfirieron y se expandieron. Los hibridomas clónicos resultantes se conservaron criogénicamente en medio de congelación CS-10 (Biolife Solutions) y se almacenaron en nitrógeno líquido.

**[0542]** Se realizó una fusión y se sembró en 48 placas (4608 pocillos con una eficiencia de clonación de aproximadamente un 40 %). El cribado inicial proporcionó sesenta y tres anticuerpos murinos que se asociaron con SEZ6 humana. Posteriormente, se realizó un segundo cribado y proporcionó 134 anticuerpos que se asociaron con SEZ6 humana.

5

## Ejemplo 7

### Secuenciación de moduladores murinos de SEZ6

**[0543]** Basándose en lo anterior, se seleccionaron varios anticuerpos monoclonales diferentes ilustrativos que se unían a células h293-hSEZ6 o SEZ6 humanas inmovilizadas con una afinidad aparentemente alta para su secuenciación y posterior análisis. Como se muestra en forma de tabla en las FIGS. 10A y 10B, el análisis de las secuencias de las regiones variables de cadena ligera (FIG. 10A) y las regiones variables de la cadena pesada (FIG. 10B) de anticuerpos monoclonales seleccionados generados en el Ejemplo 6 confirmó que muchas poseían regiones determinantes de la complementariedad novedosas y habitualmente presentaban disposiciones VDJ novedosas. Cabe destacar que las regiones determinantes de la complementariedad expuestas en las FIGS. 10A y 10B se definen como en Chothia y col., anteriormente.

**[0544]** Como primera etapa en la secuenciación de moduladores ilustrativos, las células hibridómicas seleccionadas se lisaron en reactivo Trizol® (Trizol Plus RNA Purification System, Life Technologies) para preparar el ARN. A este respecto, se volvieron a suspender entre  $10^4$  y  $10^5$  células en 1 ml de Trizol, y se agitaron enérgicamente después de añadir 200 µl de cloroformo. A continuación, las muestras se centrifugaron a 4 °C durante 10 minutos y la fase acuosa se transfirió a otro tubo de microcentrifugación, al cual se añadió un volumen equivalente de isopropanol. Los tubos se agitaron enérgicamente de nuevo y se dejaron incubar a TA durante 10 minutos antes de centrifugarlos a 4 °C durante 10 minutos. Los sedimentos de ARN resultantes se lavaron una vez con 1 ml de etanol al 70 % y se secaron brevemente a TA antes de volver a suspenderlos en 40 µl de agua tratada con DEPC. La calidad de los preparados de ARN se determinó fraccionando 3 µl en un gel de agarosa al 1 % antes de almacenarlos a -80 °C hasta su uso.

**[0545]** Se amplificó la región variable de la cadena pesada de Ig de cada hibridoma utilizando una mezcla de cebadores 5' que comprendía treinta y dos cebadores de la secuencia líder específicos de ratón, diseñados para atacar el repertorio V<sub>H</sub> completo de ratón, combinados con un cebador Cy de ratón 3' específico para todos los isotipos de Ig de ratón. Se secuenció un fragmento de PCR de 400 bp de la V<sub>H</sub> desde ambos extremos utilizando los mismos cebadores de PCR. De forma similar, se utilizó una mezcla de treinta y dos cebadores de la secuencia líder de VK 5' diseñados para amplificar cada una de las familias V<sub>k</sub> de ratón combinados con un único cebador inverso específico para la región constante kappa de ratón para amplificar y secuenciar la cadena ligera kappa. Los transcritos de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> se amplificaron a partir de 100 ng de ARN total utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

**[0546]** Se realizaron ocho reacciones RT-PCR en total para cada hibridoma: cuatro para la cadena ligera V<sub>k</sub> y cuatro para la cadena pesada V gamma (γ1). Se utilizó el kit de RT-PCR de una etapa para la amplificación (Qiagen). Este kit proporciona una combinación de transcriptasas inversas Sensiscript y Omniscript, ADN-polimerasa HotStarTaq, mezcla dNTP, tampón y Q-Solution, un aditivo novedoso que permite la amplificación eficiente de plantillas «difíciles» (por ejemplo, ricas en GC). Se prepararon mezclas de reacción que incluían 3 µl de ARN, 0,5 de 100 µM de cebadores de cadena pesada o ligera kappa (sintetizados por encargo en IDT), 5 µl de 5x tampón de RT-PCR, 1 µl de dNTP, 1 µl de mezcla de enzimas que contenía transcriptasa inversa y ADN-polimerasa, y 0,4 µl del inhibidor de ribonucleasa RNasin (1 unidad). La mezcla de reacción contiene todos los reactivos requeridos tanto para la transcripción inversa como para la PCR. Se fijó el programa del ciclador término para una etapa de RT a 50 °C durante 30 minutos, 95 °C durante 15 minutos, seguido de 30 ciclos de PCR (95 °C durante 30 segundos, 48 °C durante 30 segundos, 72 °C durante un minuto). Posteriormente, se realizó una incubación final a 72 °C durante 10 minutos.

**[0547]** Para preparar los productos de PCR para la secuenciación directa del ADN, se purificaron utilizando el kit de purificación de PCR QIAquick™ (Qiagen) según el protocolo del fabricante. Se eluyó el ADN de la columna de centrifugación utilizando 50 µl de agua estéril y después se secuenció directamente a partir de ambas hebras. Los productos de PCR extraídos se secuenciaron directamente utilizando cebadores de las regiones V específicos. Las secuencias nucleotídicas se analizaron utilizando IMGT para identificar los miembros de los genes V, D y J de la línea germinal con la mayor homología secuencial. Las secuencias derivadas se compararon con secuencias de ADN de las líneas germinales conocidas de las regiones V y J de Ig utilizando V-BASE2 (Retter y col., anteriormente) y mediante el alineamiento de los genes de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> respecto a la base de datos de la línea germinal de ratón para proporcionar las secuencias indicadas que se exponen en las FIGS. 10A y 10B.

**[0548]** Más específicamente, la FIG. 10A representa las secuencias de aminoácidos contiguas de setenta y cinco regiones variables de cadena ligera murina novedosas de anticuerpos anti-SEZ6 (SEQ ID NO: 20-168, números pares) y once regiones variables de cadena ligera humanizada (SEQ ID NO: 170-192, números pares) derivadas de

cadenas ligeras murinas representativas. De forma similar, la FIG. 10B representa las secuencias de aminoácidos contiguas de setenta y cinco regiones variables de la cadena pesada murina novedosas (SEQ ID NO: 21-169, números impares) de los mismos anticuerpos anti-SEZ6 y once regiones variables de la cadena pesada humanizada (SEQ ID NO: 171-193, número impares) de los mismos anticuerpos murinos que proporcionan las cadenas ligeras humanizadas. Por lo tanto, consideradas conjuntamente, las FIGS. 10A y 10B proporcionan las secuencias indicadas de setenta y cinco anticuerpos anti-SEZ6 murinos operables (denominados SC17.1, SC17.2, SC17.3, SC17.4, SC17.8, SC17.9, SC17.10, SC17.11, SC17.14, SC17.15, SC17.16, SC17.17, SC17.18, SC17.19, SC17.22, SC17.24, SC17.27, SC17.28, SC17.29, SC17.30, SC17.32, SC17.34, SC17.35, SC17.36, SC17.38, SC17.39, SC17.40, SC17.41, SC17.42, SC17.45, SC17.46, SC17.47, SC17.49, SC17.50, SC17.53, SC17.54, SC17.56, SC17.57, SC17.59, SC17.61, SC17.63, SC17.71, SC17.72, SC17.74, SC17.76, SC17.77, SC17.79, SC17.81, SC17.82, SC17.84, SC17.85, SC17.87, SC17.89, SC17.90, SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17.121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200) y once anticuerpos humanizados (denominados hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, hSC17.34, hSC17.46, hSC17.151, hSC17.155, hSC17.156, hSC17.161 y hSC17.200). Cabe destacar que estas mismas denominaciones se pueden referir al clon que produce el anticuerpo en cuestión y, en este sentido, el uso de cualquier denominación particular se debe interpretar en el contexto de la descripción relacionada.

[0549] Adicionalmente, hSC17.200vL1 (SEQ ID NO: 192) es una variante de la construcción de cadena ligera humanizada hSC17.200 (SEQ ID NO: 190), hSC17.155vH1 - vH6 (SEQ ID NO: 193-198) son variantes de la construcción de cadena pesada hSC.155 (SEQ ID NO: 184) que se deriva de SC17.90 (SEQ ID NO: 127) y que hSC161vH1 (SEQ ID NO: 199) es una variante de la construcción de cadena pesada hSC17.161 (SEQ ID NO: 189). Como se analizará con más detalle posteriormente, estas variantes se construyeron y se evaluaron para optimizar una o más propiedades bioquímicas del anticuerpo parental.

[0550] Adicionalmente, las secuencias de ácido nucleico correspondientes de cada uno de los setenta y cinco moduladores murinos y los once moduladores humanizados ilustrativos y variantes de los mismos que se exponen en las FIGS. 10A y 10B se incluyen en la lista de secuencias de la presente solicitud (SEQ ID NO: 220 - 399).

[0551] A los efectos de la presente solicitud, las SEQ ID NO de cada anticuerpo particular son secuenciales. Por lo tanto, el mAb SC17.1 comprende las SEQ ID NO: 20 y 21 para las regiones variables de las cadenas ligera y pesada, respectivamente. A este respecto, SC17.2 comprende las SEQ ID NO: 22 y 23, SC17.9 comprende las SEQ ID NO: 24 y 25, etc. Además, las secuencias de ácido nucleico correspondientes para cada secuencia de aminoácidos de las FIGS. 10A y 10B se adjuntan a la presente solicitud en la lista de secuencias que se presenta junto con la presente. En la lista de secuencias en cuestión, las secuencias de ácido nucleico incluidas comprenden SEQ ID NO que son doscientas veces mayores que la secuencia de aminoácidos correspondiente (cadena ligera o pesada). Por lo tanto, las secuencias de ácido nucleico que codifican las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y pesada del mAb SC17.1 (es decir, las SEQ ID NO: 20 y 21) constituyen las SEQ ID NO: 220 y 221 en la lista de secuencias. A este respecto, las secuencias de ácido nucleico que codifican todas las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada descritas, incluidas aquellas que codifican las construcciones humanizadas y variantes de las mismas, se numeran de forma similar y comprenden las SEQ ID NO: 220-399.

## Ejemplo 8

### 45 Generación de moduladores de SEZ6 quiméricos y humanizados

[0552] Como se ha indicado anteriormente, once de los anticuerpos murinos del Ejemplo 7 se humanizaron utilizando injertos de regiones determinantes de la complementariedad (CDR). Se seleccionaron marcos humanos para las cadenas pesada y ligera en función de la similitud secuencial y estructural con respecto a genes de la línea germinal humana funcionales. A este respecto, la similitud estructural se evaluó comparando la estructura de CDR canónica de ratón con candidatos humanos con las mismas estructuras canónicas tal como se describe en Chothia y col. (anteriormente).

[0553] Más particularmente, se humanizaron once anticuerpos murinos SC17.16, SC17.17, SC17.24, SC17.28, SC17.34, SC17.46, SC17.151, SC17.155, SC17.156, SC17.161 y SC17.200 utilizando un procedimiento de inserción de injertos de CDR asistido por computadora (Abysis Database, UCL Business Ple.) y técnicas de ingeniería molecular estándar para proporcionar los moduladores hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, hSC17.34, hSC17.46, hSC17.151, hSC17.155, hSC17.156, hSC17.161 y hSC17.200. Las regiones de marco humano de las regiones variables se seleccionaron en función de su mayor homología secuencial respecto a la secuencia de marco de ratón en cuestión y su estructura canónica. A los efectos de analizar la humanización, la asignación de aminoácidos a cada uno de los dominios CDR se ajusta a la numeración de Kabat y col. (anteriormente).

[0554] Los procedimientos de ingeniería molecular se realizaron utilizando técnicas reconocidas en la materia. Con tal fin, se extrajo ARNm total de los hibridomas y se amplificó como se ha expuesto en el Ejemplo 7 justo antes.

**[0555]** A partir de la información sobre las secuencias de nucleótidos, se obtuvieron datos referentes a los segmentos de los genes V, D y J de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos murinos en cuestión. Basándose en los datos sobre las secuencias, se designaron conjuntos de cebadores nuevos específicos para la secuencia líder de la cadena ligera V<sub>H</sub> y V<sub>K</sub> de Ig de los anticuerpos para clonar el anticuerpo monoclonal recombinante.

5 Posteriormente, las secuencias V-(D)-J se alinearon con secuencias de la línea germinal de Ig de ratón. Las disposiciones genéticas resultantes para cada uno de los once construcciones humanizadas se muestran justo a continuación en la tabla 1.

**TABLA 1**

mAb	VH humana	DH humana	JH humana	Cambios en FW	VK humana	JK humana	Cambios en FW
hSC17.16	IGHV1-2	IGHD3-16	JH5	ninguno	IGKV-O2	JK1	ninguno
hSC17.17	IGHV1-2	IGHD4-11	JH4	ninguno	IGKV-L6	JK2	ninguno
hSC17.24	VH1-f	IGHD5-12	JH4	48I, 73K	VKB3	JK1	ninguno
hSC17.28	IGHV1-2	IGHD3-16	JH4	ninguno	IGKV-A10	JK4	ninguno
hSC17.34	IGHV1-3	IGHD3-10	JH4	71V	IGKV-L1	JK1	71Y
hSC17.46	IGHV1-2	IGHD4-23	JH4	48I, 69L	IGKV-L11	JK1	87F
hSC17.151	IGHV1-46	IGHD1-14	JH4	ninguno	VKL6	JK2	ninguno
hSC17.155	IGHV1-46	IGHD2-2	JH4	ninguno	VKB3	JK1	ninguno
hSC17.156	IGHV2-26	IGHD4-17	JH4	ninguno	VKO1	JK4	ninguno
hSC17.161	IGHV1-2	IGHD1-14	JH4	ninguno	VKB3	JK2	ninguno
hSC17.200	IGHV5-51	IGHD4-17	JH4	ninguno	IGKV-L6	JK4	- ninguno

10

**[0556]** Los anticuerpos humanizados enumerados en la tabla 1 corresponden a las secuencias de cadena ligera y pesada indicadas que se exponen en las FIGS. 10A y 10B (SEQ ID NO: 170-191). Las secuencias de ácido nucleico correspondientes de las regiones variables de cadena ligera y pesada se exponen en la lista de secuencias. Además, la TABLA 1 muestra que fueron necesarios muy pocos cambios en el entramado para mantener las propiedades favorables de los moduladores de unión. A este respecto, solamente se realizaron cambios en el marco o retromutaciones en tres de las regiones variables de la cadena pesada y solamente se realizaron dos modificaciones en el marco en las regiones variables de cadena ligera.

15

**[0557]** Cabe destacar que, para algunas regiones variables de cadena ligera y pesada (por ejemplo, hSC17.200, hSC17.155 y hSC17.161), se introdujeron mutaciones aminoacídicas conservadoras en las CDR para resolver cuestiones de estabilidad y mantener a la vez la unión al antígeno. En cada caso, se observó que la afinidad de unión de los anticuerpos con CDR modificadas era equivalente a la del correspondiente anticuerpo murino o quimérico. Al final de las FIGS. 10A y 10B (SEQ ID NO: 192-199) se enumeran las secuencias de nueve cadenas variantes humanizadas ilustrativas (ligeras y pesadas), que conservan la denominación de la cadena original humanizada con una anotación para indicar que han sido alteradas (por ejemplo, hSC17.200vL1, hSC17.155vH1-6 y hSC17.161vH1).

20

25

**[0558]** Tras la humanización de todos los anticuerpos seleccionados mediante la inserción de injertos de CDR, se analizaron las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada resultantes para determinar su homología con respecto a las regiones variables de las cadenas ligera y pesadaceptoras humanas y donantes murinas. Los resultados, que se muestran a continuación en la tabla 2, indican que las construcciones humanizadas exhibieron uniformemente una homología mayor con respecto a las secuencias receptoras humanas que con respecto a las secuencias donantes murinas. Más específicamente, las regiones variables de cadena pesada y ligera humanizadas muestran en general un porcentaje de homología mayor respecto al caso más semejante de los genes de la línea germinal humana (84 %-95 %) en comparación con la homología de las secuencias de regiones variables humanizadas y las secuencias proteicas de los hibridomas donantes (74 %-89 %).

30

35

**TABLA 2**

mAb	Homología con respecto al humano (aceptor de CDR)	Homología con respecto al precursor murino (donante de CDR)
hSC17.16 HC	91 %	80 %
hSC17.16 LC	86 %	85 %
hSC17.17 HC	93 %	80 %
hSC17.17 LC	87 %	77 %
hSC17.24 HC	86 %	79 %
hSC17.24 LC	93 %	89 %
hSC17.28 HC	89 %	77 %
hSC17.28 LC	92 %	78 %
hSC17.34 HC	85 %	83 %
hSC17.34 LC	84 %	86 %

(continuación)

hSC17.46 HC	85 %	83 %
hSC17.46 LC	84 %	80 %
hSC17.151 HC	90 %	79 %
hSC17.151 LC	87 %	80 %
hSC17.155 HC	90 %	80 %
hSC17.155 LC	95 %	87 %
hSC17.156 HC	89 %	79 %
hSC17.156 LC	86 %	93 %
hSC17.161 HC	89 %	86 %
hSC17.161 LC	93 %	87 %
hSC17.200 HC	90 %	74 %
hSC17.200 LC	88 %	82 %

**[0559]** Tras las pruebas, y como se analizará en el Ejemplo 9, cada una de las construcciones humanizadas exhibieron características de unión favorables más o menos comparables con las que mostraron los anticuerpos originales murinos (datos no mostrados).

5

**[0560]** Independientemente de que sean humanizados o murinos, una vez que se determinan las secuencias de ácido nucleico de las regiones variables, los anticuerpos de la presente invención se pueden expresar y aislar utilizando técnicas reconocidas en la materia. Con este fin, se clonaron fragmentos de ADN sintéticos de la región variable de cadena pesada elegida (humanizada o murina) en un vector de expresión de IgG1 humana. De forma análoga, el fragmento de ADN de la región variable de cadena ligera (nuevamente humanizada o murina) se clonó en un vector de expresión de cadena ligera humana. El anticuerpo seleccionado se expresó entonces por cotransfección de las construcciones de ácido nucleico de cadena pesada y ligera derivados en células CHO.

10

**[0561]** Más particularmente, un procedimiento compatible de producción de anticuerpos comprendió la clonación direccional de genes de las regiones variables murinas y humanizadas (amplificados por PCR) en vectores de expresión de inmunoglobulina humana seleccionados. Todos los cebadores utilizados en la PCR específica para genes de Ig incluían sitios de restricción que permitieron la clonación directa en vectores de expresión que contenían regiones constantes de la cadena pesada y la cadena ligera de IgG1 humana. Resumiendo, los productos de PCR se purificaron con un kit de purificación para PCR Qiaquick (Qiagen), y después se digirieron con AgeI y XhoI (para la cadena pesada) y XmaI y DraIII (para la cadena ligera), respectivamente. Los productos de PCR digeridos se purificaron antes de su ligadura en vectores de expresión. Las reacciones de ligadura se realizaron en un volumen total de 10 µl con 200 U de ADN-ligasa T4 (New England Biolabs), 7,5 µl de producto de PCR con especificidad génica purificado y digerido, y 25 ng de ADN vectorial linealizado. Se transformaron bacterias DH10B de E. coli competentes (Life Technologies) mediante choque térmico a 42 °C con 3 µl de producto de ligadura y se colocaron sobre placas de ampicilina (100 µg/ml). El fragmento AgeI-EcoRI de la región V<sub>H</sub> se insertó después en los mismos sitios del vector de expresión pEE6.4HuIgG1 mientras que el inserto de VK XmaI-DraIII sintético se clonó en los sitios XmaI-DraIII del vector de expresión pEE12.4Hu-Kappa respectivo.

15

20

25

**[0562]** Se generaron células que producían el anticuerpo seleccionado por transfección de células HEK 293 con los plásmidos adecuados utilizando 293fectina. A este respecto, se purificó ADN plasmídico con columnas de centrifugación QIAprep (Qiagen). Se cultivaron células renales embrionarias humanas (HEK) 293T (N.º de ATCC CRL-11268) en placas de 150 mm (Falcon, Becton Dickinson) en condiciones estándar en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) complementado con un 10 % de FCS desactivado térmicamente, 100 µg/ml de estreptomycin, 100 U/ml de penicilina G (todos ellos de Life Technologies).

35

**[0563]** Para las transfecciones transitorias, se cultivaron células con una confluencia de un 80 %. Se añadieron cantidades equivalentes de IgH y ADN vectorial de una cadena de IgL correspondiente (12,5 µg de cada) a 1,5 ml de Opti-MEM mezclados con 50 µl de reactivo de transfección de HEK 293 en 1,5 ml de opti-MEM. La mezcla se incubó durante 30 min a temperatura ambiente y se distribuyó uniformemente en la placa de cultivo. Se recogieron los sobrenadantes tres días después de la transfección, se reemplazaron con 20 ml de DMEM fresco complementado con un 10 % de FBS y se recogieron de nuevo 6 días después de la transfección. Se eliminaron los residuos celulares de los sobrenadantes del cultivo mediante centrifugación a 800xg durante 10 min y se almacenaron a 4 °C. Se purificaron los anticuerpos humanizados y quiméricos recombinantes con microesferas de proteína G (GE Healthcare) y se almacenaron en condiciones adecuadas.

45

## Ejemplo 9

### Características de los moduladores de SEZ6

**[0564]** Se utilizaron varios procedimientos para analizar las características inmunoquímicas y de unión de moduladores de SEZ6 seleccionados generados como se ha expuesto anteriormente. Específicamente, se caracterizaron una serie de moduladores de anticuerpo según su afinidad, clasificación en secciones y reactividad

50

cruzada respecto al antígeno SEZ6 humano, cinomolgo, de rata y de ratón junto con las proteínas SEZ6L y SEZ6L2 mediante procedimientos reconocidos en la técnica, que incluyen la citometría de flujo. Las afinidades y las constantes cinéticas  $k_{\text{asociación}}$  y  $k_{\text{disociación}}$  de los moduladores seleccionados se midieron utilizando un análisis de interferometría de biocapa con un instrumento ForteBio RED (ForteBio, Inc.) o una resonancia de plasmón superficial utilizando un instrumento Biacore 2000, en cada caso según las instrucciones del fabricante.

**[0565]** Los resultados de la caracterización se exponen en forma de tabla en la FIG. 11A, donde se puede observar que los moduladores seleccionados exhibieron en general unas afinidades relativamente altas en el intervalo nanomolar y, en muchos casos, presentaron reactividad cruzada con uno o más ortólogos de SEZ6. La FIG. 12 indica además la sección determinada empíricamente ocupada por el modulador en cuestión. Considerados conjuntamente, estos datos muestran las propiedades de unión variadas de los moduladores descritos, así como también su idoneidad potencial para el desarrollo farmacéutico basándose en su reactividad en modelos con animales.

**[0566]** A este respecto, se realizó una citometría de flujo utilizando un instrumento FACSCanto II según las instrucciones del fabricante con el fin de confirmar que los moduladores de tipo anticuerpo SC17 seleccionados se pueden asociar de forma inmuno-específica con SEZ6 humana y para determinar si los mismos moduladores presentarían reactividad cruzada con SEZ6 de cinomolgo, de rata y/o murina, así como también con SEZ6L y SEZ6L2. Más particularmente, los moduladores se ensayaron para determinar su reactividad cruzada con SEZ6 murina y SEZ6 de rata mediante citometría de flujo frente a líneas celulares Neuro2a (ATCC, N.º de catálogo CCL131) y RIN-m5F (ATCC, N.º de catálogo CRL-11605), las cuales expresan SEZ6 de ratón y SEZ6 de rata, respectivamente. Para examinar la reactividad cruzada con SEZ6 de cinomolgo, se utilizó levadura que presentaba el dominio extracelular de SEZ6 de cinomolgo (Boder y col., 1997) para el análisis por citometría de flujo.

**[0567]** Resumiendo, se incubaron  $1 \times 10^5$  células por pocillo de Neuro2a, RIN-5mF o levadura que presentaba células con SEZ6 de cinomolgo durante 30 minutos con 50  $\mu$ l de tampón de PBS (2 % de FCS) con 5  $\mu$ g/ml de anticuerpo. Las células se lavaron dos veces con el mismo tampón y a continuación se incubaron con 50  $\mu$ l por muestra de un fragmento Fc de anticuerpo anti-IgG de ratón de cabra marcado con DyLight 649 específico secundario diluido con un factor de 1:200 en tampón de PBS. Después de incubar durante 15 minutos, las células se lavaron dos veces con el tampón de PBS y se volvieron a suspender en este con DAPI, para el análisis por citometría de flujo de Neuro2a y Rin-m5F, o tampón sin DAPI para el análisis por citometría de flujo de las células de levadura con cSEZ6. Se consideró que los anticuerpos que se unieron a las líneas celulares Neuro2a o RIN-m5F, o a la levadura que presentaba SEZ6 de cinomolgo mostraron reactividad cruzada con SEZ6 murina, SEZ6 de rata o SEZ6 de cinomolgo, respectivamente. La FIG. 11A muestra los resultados de reactividad cruzada. Seis anticuerpos presentaron reactividad cruzada con SEZ6 humana y de ratón (SC17.6, SC17.7, SC17.19, SC17.24, SC17.26 y SC17.42); seis para SEZ6 humana y de rata (SC17.6, SC17.17, SC17.19, SC17.26, SC17.28, SC17.34 y SC17.42); y seis para SEZ6 humana y de cinomolgo (SC17.17, SC17.24, SC17.26, SC17.34, SC17.36 y SC17.45). Cabe destacar que SC17.6 es un duplicado de SC17.16 y presenta las mismas características de unión.

**[0568]** Con el fin de verificar los datos de reactividad cruzada anteriores para SEZ6 de rata y determinar la afinidad y las constantes cinéticas  $k_{\text{asociación}}$  y  $k_{\text{disociación}}$  de los efectores seleccionados, se llevó a cabo un análisis de interferometría de biocapa con un instrumento ForteBio RED (ForteBio, Inc.) o una resonancia de plasmón superficial con un instrumento Biacore 2000 (GE Healthcare). Se determinaron las afinidades tanto para SEZ6-His recombinante humana como para SEZ6-HIS recombinante de rata generadas en el Ejemplo 5. Como se observa en la FIG. 11A, varios de los anticuerpos evaluados presentaron reactividad cruzada con SEZ6 de rata. Los marcadores seleccionados presentaron afinidades relativamente altas para SEZ6 tanto humana como de rata en el intervalo nanomolar.

**[0569]** Para determinar la reactividad cruzada con proteínas que son miembros de la familia, SEZ6L y SEZ6L2, se utilizó un ensayo basado en ELISA. Se recubrieron placas con las proteínas SEZ6, SEZ6L o SEZ6L2 con una concentración de 0,2  $\mu$ g/ml en PBS durante una noche. Tras lavar con PBS que contenía un 0,05 % (v/v) de Tween 20 (PBST), los pocillos se bloquearon con un 2 % (p/v) de BSA en PBS (PBSA), 100  $\mu$ l/pocillo, durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió el anticuerpo con una concentración de 1  $\mu$ g/ml en 100  $\mu$ l de PBSA durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras lavar con PBST, se añadieron 100  $\mu$ l/pocillo de anticuerpo anti-IgG de ratón producido en cabra marcado con HRP diluido con un factor de 1:2000 en PBSA durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se añadieron 100  $\mu$ l/pocillo de una solución del sustrato TMB (Thermo Scientific 34028) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después del desarrollo, se añadió un volumen equivalente de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 N para detener el desarrollo del sustrato y se analizaron con un espectrofotómetro para una DO 450. La FIG. 11A muestra que un anticuerpo presentó reactividad cruzada con SEZ6L (SC17.7) y cinco presentaron reactividad cruzada con SEZ6L2 (SC17.6, SC17.7, SC17.19, SC17.26 y SC17.28). Como se ha analizado anteriormente, dichos anticuerpos pan-SEZ6 son compatibles con las enseñanzas en el presente documento y se pueden utilizar conjuntamente con los procedimientos descritos.

**[0570]** Las características de unión de las siguientes construcciones humanizadas del Ejemplo 8, hSC17.16, hSC17.17, hSC17.24, hSC17.28, hSC17.34 y hSC17.46, se analizaron con el fin de determinar si el proceso de inserción de injertos de CDR había alterado de forma apreciable sus características de unión. Las construcciones humanizadas (con injertos de CDR) se compararon con anticuerpos quiméricos «tradicionales» que comprendían los

dominios variables de las cadenas pesada y ligera originales murinos (o donantes) y una región constante humana sustancialmente equivalente a la utilizada en las construcciones humanizadas. Se realizó una resonancia de plasmón superficial con estas construcciones utilizando un instrumento Biacore 2000 (GE Healthcare) con el fin de identificar cualesquiera cambios sutiles en las constantes de velocidad provocados por el proceso de humanización. En todos los casos, los anticuerpos humanizados presentaron una afinidad de unión equivalente a la de los anticuerpos murinos correspondientes o mejor (datos no mostrados).

**[0571]** Se determinó la clasificación en secciones de los anticuerpos para diversos moduladores de SEZ6, tal como se muestra en la FIG. 11A. Se utilizó un instrumento ForteBio RED siguiendo las instrucciones del fabricante para identificar los anticuerpos competitivos que se unían a la misma sección o a secciones diferentes. Resumiendo, se capturó un anticuerpo de referencia (Ab1) en un chip de captura de anticuerpos anti-ratón, a continuación se utilizó una concentración elevada de anticuerpo no enlazante para bloquear el chip y se registró una línea de referencia. Posteriormente, la proteína SEZ6 humana recombinante monomérica (descrita en el Ejemplo 5) se capturó por el anticuerpo específico (Ab1) y la punta se sumergió en un pocillo con el mismo anticuerpo (Ab1) como control o en un pocillo con un anticuerpo de prueba diferente (Ab2). Cuando se observó una unión adicional con un nuevo anticuerpo, entonces se determinó que Ab1 y Ab2 pertenecían a secciones diferentes. Si no se produjo ninguna unión adicional, lo cual se determinó comparando los niveles de unión con el control Ab1, entonces se determinó que Ab2 pertenecía a la misma sección. Como se sabe en la técnica, este proceso se puede expandir para cribar grandes colecciones de anticuerpos únicos, utilizando una hilera entera de anticuerpos que representan secciones únicas en una placa de 96 pocillos. En el presente caso, este proceso de clasificación en secciones mostró que los anticuerpos cribados se unían a al menos siete secciones diferentes de la proteína SEZ6. Las secciones A-F son secciones únicas y los anticuerpos contenidos en cada una de estas secciones compiten entre sí (pero no compiten con los anticuerpos de otras secciones definidas) por la unión con la proteína SEZ6. La sección U contiene anticuerpos que no compiten con los anticuerpos de las secciones A-F, pero que pueden competir entre sí por la unión.

## Ejemplo 10

### Mapeo de los epítomos de los moduladores de SEZ6

**[0572]** Para caracterizar los epítomos con los que se asocian o unen los moduladores de anticuerpo de SEZ6 descritos, se realizó un mapeo de los epítomos a nivel de dominios utilizando una modificación del protocolo descrito por Cochran y col. (J Immunol Methods. 287 (1-2):147-158 (2004)). Los dominios individuales de SEZ6 se expresaron en la superficie de una levadura y se determinó la unión de cada anticuerpo de SEZ6 por citometría de flujo.

**[0573]** Se crearon construcciones plasmídicas de presentación en levaduras para la expresión de las siguientes construcciones: Dominio extracelular de SEZ6 (aminoácidos 1-904); Dominio Sushi 1 (aminoácidos 336-395), Dominio CUB 1 (aminoácidos 297-508), Dominio Sushi 2 (aminoácidos 511-572), Dominio CUB 2 (aminoácidos 574-685), Dominio Sushi 3 (aminoácidos 690-748), Dominio Sushi 4 (aminoácidos 750-813), Dominio Sushi 5 (aminoácidos 817-878), y Dominio Sushi 5 + C-terminal (aminoácidos 817-904). Adicionalmente, el dominio N-terminal (aminoácidos 1-335) se dividió en 3 fragmentos, denominados N1 (aminoácidos 1-70), N2 (aminoácidos 71-169) y N3 (aminoácidos 169-335), cada uno de los cuales se clonó en el plásmido de presentación en levaduras. La numeración de los aminoácidos no incluye el péptido líder. Para consultar información sobre los dominios, véase en general la entrada Q53EL9 de la base de datos UniProtKB/Swiss-Prot. Estos plásmidos se transformaron en levadura, que se cultivó posteriormente y se indujo tal como se describe en Cochran y col. Cabe destacar que toda la numeración de los aminoácidos se basa en la proteína SEZ6 madura sin la secuencia líder de 19 aa.

**[0574]** Para evaluar la unión a una construcción particular, 200.000 células de levadura inducidas que expresaban la construcción deseada se lavaron dos veces en PBS + 1 mg/ml de BSA (PBSA) y se incubaron en 50 µl de PBSA con 0,1 µg/ml de anticuerpo anti-c-myc producido en gallina (Life Technologies) y o bien anticuerpo purificado 50 nM o sobrenadante no purificado diluido con un factor de 1:2 procedente de hibridomas cultivados durante 7 días. Las células se incubaron durante 90 minutos sobre hielo y a continuación se lavaron dos veces en PBSA. Posteriormente, las células se incubaron en 50 µl de PBSA con los anticuerpos secundarios adecuados: para los anticuerpos murinos, se añadieron un anticuerpo anti-gallina conjugado con Alexa 488 y un anticuerpo anti-ratón de cabra conjugado con Alexa 647 (ambos de Life Technologies), con una concentración de 1 µg/ml de cada uno, y para los anticuerpos humanizados o quiméricos, se añadieron un anticuerpo anti-gallina conjugado con Alexa 647 (Life Technologies) y un anticuerpo anti-humano de cabra conjugado con R-ficoeritrina (Jackson ImmunoResearch), con una concentración de 1 µg/ml de cada uno. Después de veinte minutos de incubación sobre hielo, las células se lavaron dos veces con PBSA y se analizaron en un instrumento FACS Canto II.

**[0575]** Todos los moduladores se unieron únicamente a un solo dominio expresado en las células de levadura. En algunos casos, los clones de los anticuerpos se unieron específicamente a levadura que expresaba el Dominio Sushi 5+ el extremo C-terminal, pero no se unieron a levadura que expresaba el Dominio Sushi 5. Se concluyó que estos clones de los anticuerpos se unían únicamente a la región C-terminal (aminoácidos 879-904).



**[0576]** Los epítomos se clasificaron como conformacionales (es decir, discontinuos) o lineales. La levadura que presentaba la construcción SEZ6 ECD se trató con calentamiento durante 30 minutos a 80 °C con el fin de desnaturalizar el antígeno, se lavó dos veces en PBSA enfriado con hielo y a continuación se sometió al mismo protocolo de tinción y análisis por citometría de flujo que se han descrito anteriormente. Los anticuerpos que se unieron tanto a la levadura desnaturalizada como a la nativa se clasificaron como de unión a un epítipo lineal, mientras que los anticuerpos que se unieron a la levadura nativa pero no se unieron a la levadura desnaturalizada se clasificaron como conformacionalmente específicos.

**[0577]** En la TABLA 3 a continuación se presenta un resumen de los datos del mapeo de los epítomos a nivel de dominios para los anticuerpos evaluados. Los anticuerpos que se unen a un epítipo lineal están subrayados y los anticuerpos que se unen a los miembros de la familia SEZ6 SEZ6L y SEZ6L2 se indican con un asterisco y/o una daga, respectivamente.

TABLA 3

Dominio	Clones de anticuerpo
N1 (aa 1-70)	SC17.4, SC17.7 <sup>†</sup> *, SC17.9, SC17.56, SC17.81, SC17.101, SC17.114, SC17.120, SC17.134, SC17.151, SC17.162, SC17.SC177, SC17.182, SC17.185, SC17.196, SC17.197, SC17.199
N2 (aa 71-169)	SC17.24, SC17.49, SC17.104, SC17.144, SC17.149, SC17.168, SC17.SC176, SC17.198
N3 (aa 170-335)	SC17.26 <sup>†</sup> , SC17.42, SC17.83, SC17.85, SC17.88, SC17.91, SC17.92, SC17.99, SC17.125, SC17.128, SC17.130, SC17.137, SC17.145, SC17.161, SC17.192, SC17.195
Dominio Sushi 1 (aa 336-395)	SC17.34, SC17.36, SC17.46, SC17.75, SC17.82, SC17.87, SC17.97, SC17.116, SC17.129, SC17.SC178, SC17.187, SC17.200
Dominio CUB 1 (aa 397-508)	SC17.73, SC17.76, SC17.86, SC17.100, SC17.105, SC17.107, SC17.1SC17, SC17.122, SC17.124, SC17.136, SC17.138, SC17.146, SC17.154, SC17.SC170, SC17.SC174, SC17.189, SC17.201, SC17.202
Dominio Sushi 2 (aa 511-572)	SC17.90, SC17.108, SC17.112, SC17.135, SC17.167, SC17.SC173, SC17.SC179, SC17.184, SC17.203, SC17.204
Dominio CUB 2 (aa 574-685)	SC17.6 <sup>†</sup> , SC17.28 <sup>†</sup> , SC17.103, SC17.109, SC17.119, SC17.181, SC17.186, SC17.194
Dominio Sushi 3 (aa 690-748)	SC17.72, SC17.84, SC17.95, SC17.141, SC17.143, SC17.163
Dominio Sushi 4 (aa 750-813)	SC17.SC17, SC17.19 <sup>†</sup> , SC17.93, SC17.102, SC17.121, SC17.140, SC17.156, SC17.159, SC17.166, SC17.SC175, SC17.180, SC17.191, SC17.193
Dominio Sushi 5 (aa 817-878)	SC17.74, SC17.106, SC17.142, SC17.190
Extremo C (aa 879-904)	SC17.96, SC17.132

**[0578]** Se observó una tendencia interesante y sorprendente cuando se llevó a cabo un ensayo de destrucción celular *in vitro* utilizando los moduladores de tipo anticuerpo de SEZ6 con dominios mapeados descritos en este Ejemplo 10. El ensayo de destrucción *in vitro*, que se llevó a cabo esencialmente como se describe más adelante en el Ejemplo 14, determinó la capacidad de un anticuerpo particular para internalizar y destruir células HEK-293. La FIG. 11B es una gráfica de la eficacia de los anticuerpos evaluados frente a los dominios a los cuales se unen. Los anticuerpos que se unen a ciertos dominios, incluidos los siguientes: N1, N3, Dominio Sushi 1 y Dominio Sushi 4, presentaron una destrucción *in vitro* mejorada. Los anticuerpos que se asocian con el Dominio Sushi 4, que son muy eficaces a la hora de internalizar y destruir células, exhiben una fuerte correlación con las regiones de entramado de las líneas germinales murinas IGHV1-34 y IKV4-59.

**[0579]** Además, se realizó un mapeo de los epítomos refinado para anticuerpos seleccionados con el fin de determinar los aminoácidos específicos a los cuales se unían. Los anticuerpos que se unieron a un epítipo lineal se mapearon utilizando el kit para colecciones peptídicas de presentación en fagos Ph.D.-12 (New England Biolabs E8110S). El anticuerpo seleccionado para el mapeo de los epítomos se utilizó como recubrimiento sobre un tubo Nunc MaxiSorp (Nunc) con una concentración de 50 µg/ml en 3 ml de una solución de bicarbonato de sodio 0,1 M a un pH de 8 y se incubó durante una noche. El tubo se bloqueó con una solución al 3 % de BSA en una solución de bicarbonato. Después, se permitió que se unieran 10<sup>11</sup> fagos de insumo en PBS + 0,1 % de Tween-20 y después se realizaron 10 lavados consecutivos con Tween-20 al 0,1 % para eliminar los fagos que no se hubieran enlazado. Los fagos remanentes se eluyeron con 1 ml de glicina 0,2 M durante 10 minutos a temperatura ambiente con agitación suave y a continuación se neutralizaron con 150 µl de Tris-HCl 1 M a pH 9. Los fagos eluidos se amplificaron y se mezclaron de nuevo con 10<sup>11</sup> fagos de insumo, utilizando Tween-20 al 0,5 % durante las etapas de lavado para aumentar la rigurosidad de la selección. Se aisló el ADN de 24 placas de los fagos eluidos procedentes de la segunda ronda, utilizando el kit de centrifugación Qiaprep M13 (Qiagen), y se secuenció. La unión del fago clónico se confirmó

utilizando un ensayo ELISA, en el cual el anticuerpo mapeado o un anticuerpo de control se utilizó como recubrimiento sobre una placa para ELISA, se bloqueó y se expuso a cada fago clónico. La unión del fago se detectó utilizando un anticuerpo anti-M13 conjugado con peroxidasa de rábano picante (GE Healthcare) y la solución 1-Step Turbo TMB ELISA (Pierce). Las secuencias peptídicas de fagos correspondientes a fagos de unión específica se alinearon utilizando el vector NTI (Life Technologies) frente a la secuencia peptídica del ECD del antígeno para determinar el epítipo de unión.

**[0580]** Los anticuerpos que se unieron a un epítipo discontinuo se mapearon utilizando la técnica descrita por Chao y col. (2007). Se generaron bibliotecas de mutantes del ECD de SEZ6 con PCR propensa a errores utilizando los análogos nucleotídicos 8-oxo-2'-desoxiguanosina-5'-trifosfato y 2'-desoxi-p-nucleósido-5'-trifosfato (ambos de TriLink Bio) para una tasa de mutagénesis diana de una mutación aminoacídica por clon. Estos se transformaron en un formato de presentación en levaduras. Utilizando la técnica descrita anteriormente para el mapeo a nivel de dominios, la biblioteca se tiñó con el fin de determinar la unión del anticuerpo y c-myc para una concentración de 50 nM. Utilizando un instrumento FACS Aria (BD), se seleccionaron los clones que exhibieron una pérdida de la unión en comparación con el ECD de SEZ6 de tipo silvestre. Estos clones se volvieron a cultivar y se sometieron a otra ronda de selección por FACS para determinar la pérdida de la unión al anticuerpo diana. Los clones de ECD individuales se aislaron y secuenciaron utilizando el kit Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep (Zymo Research). Cuando fue necesario, las mutaciones se reformatearon como clones de ECD de un solo mutante utilizando el kit de mutagénesis dirigida al sitio Quikchange (Agilent).

**[0581]** A continuación, los clones de ECD individuales se cribaron para determinar si la pérdida de la unión era debida a una mutación en el epítipo o a una mutación que provocaba un plegamiento inadecuado. Las mutaciones donde intervenían cisteína, prolina y codones de parada se descartaron automáticamente debido a la elevada probabilidad de que se tratara de una mutación que provocaría un plegamiento inadecuado. A continuación, los clones de ECD restantes se cribaron para determinar su unión a un anticuerpo no competitivo conformacionalmente específico. Se concluyó que los clones de ECD que habían perdido capacidad de unión a anticuerpos no competitivos conformacionalmente específicos contenían mutaciones que provocaban un plegamiento inadecuado, mientras que los clones de ECD que conservaban una unión equivalente a la del ECD de SEZ6 natural se plegaban de forma adecuada. Se concluyó que las mutaciones en los clones de ECD del último grupo se encontraban en el epítipo. También se construyeron modelos de homología de dominios aislados utilizando MODELLER para confirmar que los residuos identificados se encontraban en el epítipo: 1) estaban localizados cerca los unos de los otros en el modelo de homología plegado y 2) contenían cadenas laterales que estaban expuestas al disolvente, y no enterradas, ya que existe una probabilidad más elevada de que los residuos enterrados provoquen un plegamiento inadecuado y no es probable que formen parte del epítipo de unión. En la tabla 4 se muestra un resumen de los anticuerpos con sus epítipos.

TABLA 4

Clon de anticuerpo	Epítipo	Discontinuo	SEQ ID NO:
SC17.4	Q12, P14, I16, E17, E18	No	401
SC17.17	R762, D781, Q782	Sí	NR
SC17.24	L73, P74, F75, Q76, P77, D78, P79	No	402
SC17.34	T352, S353, H375	Sí	NR
SC17.36	T352, S353, H375, S359	Sí	NR
SC17.46	R343, K389	Sí	NR

**[0582]** NR indica que no se asignó ninguna SEQ ID NO ya que los epítipos eran discontinuos.

**[0583]** En el caso de SC17.34, SC17.36 y SC17.46, se construyeron mutaciones puntuales en el dominio aislado, el Dominio Sushi 1, que se determinó que era el dominio de unión mediante el mapeo de los epítipos a nivel de dominios. En el caso de SC17.46, las mutaciones potenciales para el cribado no se identificaron en un cribado basado en colecciones; en cambio, se identificaron basándose en el mapeo de dominios, la carencia de reactividad cruzada con el ECD de SEZ6 de cinomolgo y el ECD de SEZ6 de rata, así como los alineamientos de secuencias de las diferentes especies para identificar diferencias en la secuencia primaria de cada especie. Estas mutaciones potenciales se sometieron al mismo análisis que los demás anticuerpos para confirmar el epítipo de SC17.46.

### Ejemplo 11

#### Detección de la expresión en la superficie de SEZ6 mediante citometría de flujo

**[0584]** Se utilizó citometría de flujo para evaluar la especificidad de los anticuerpos anti-SEZ6 que se generaron para detectar la presencia de la proteína SEZ6 humana en la superficie de líneas celulares HEK-293T modificadas por ingeniería genética, que se construyeron tal como se ha descrito en el Ejemplo 5. Se emplearon controles de tinción de isotipos y de fluorescencia menos uno (FMO) para confirmar la especificidad de la tinción. Resumiendo, se disociaron células HEK-293T transducidas con SEZ6 y GFP humanas (remitase al Ejemplo 5) o muestras de tumores

NTX recogidas, y se dispersaron en una suspensión utilizando técnicas de digestión enzimática reconocidas en la materia (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 2007/0292414), se incubaron durante 30 minutos con un anticuerpo anti-SEZ6. Las células se lavaron en PBS (2 % de FCS) dos veces y a continuación se incubaron con 50 µl por muestra de un fragmento Fc de anticuerpo anti-IgG de ratón producido en cabra marcado con DyLight 649 específico secundario diluido con un factor de 1:200 en tampón de PBS. Después de una incubación de 15 minutos, las células se lavaron dos veces con PBS, se volvieron a suspender en PBS con DAPI y se analizaron mediante citometría de flujo como se ha analizado previamente.

**[0585]** Como queda demostrado con los datos representativos que se muestran en la FIG.12A para SC17.33, el modulador de SEZ6 reconoció fuertemente las células HEK-293T-HuSEZ6. Estos datos demuestran que se produjeron moduladores que reconocían específicamente la proteína SEZ6 humana expresada sobre la superficie celular.

**[0586]** Se evaluó la expresión de la proteína SEZ6 humana sobre la superficie de tumores NTX seleccionados mediante citometría de flujo utilizando varios anticuerpos SC17 ilustrativos. La expresión de SEZ6 en LU3 7, LU86 y KDY66 se evaluó utilizando el anticuerpo SC17.6, mientras que la expresión de SEZ6 en LU50, LU100 y LU73 se evaluó utilizando los anticuerpos SC17.10, SC17.42 y SC17.28, respectivamente. Los resultados se exponen en la FIG. 13A. Los tumores NTX se recogieron, disociaron y tiñeron conjuntamente con los anticuerpos comercializados anti-CD45 de ratón, anti-H-2Kd de ratón, anti-EpCAM humana y uno de los anticuerpos anti-SEZ6 humana producidos en ratón descritos anteriormente. Los datos que se muestran en la FIG. 13A se generaron utilizando células que no presentaban una tinción positiva para los anticuerpos anti-ratón mencionados anteriormente pero que presentaban una tinción positiva para el anticuerpo anti-EpCAM humana. De forma similar a los experimentos de tinción de HEK-293T descritos anteriormente, se emplearon controles de tinción de isotipos y de fluorescencia menos uno (FMO) para confirmar la especificidad de la tinción. Como se observa en la FIG. 13A, la tinción anti-SEZ6 fue mayor que la de FMO en todas las células de tumores NTX, tal como indica el desplazamiento del perfil fluorescente hacia la derecha y los cambios en los valores de intensidad de fluorescencia media (MFI), para los tumores NTX de pulmón LU37, LU50 y LU86 y el tumor NTX de pulmón de riñón KDY66. Estos datos sugieren que la proteína SEZ6 se expresa en la superficie de varios tumores NTX y, por consiguiente, puede ser modulada utilizando un anticuerpo anti-SEZ6.

### 30 Ejemplo 12

#### Expresión de la proteína SEZ6 en varios tumores

**[0587]** Teniendo en cuenta los niveles elevados de transcrito de ARNm de SEZ6 asociados con varios tumores, se realizaron estudios para demostrar el correspondiente aumento en la expresión de la proteína SEZ6 en tumores NTX. La expresión de la proteína SEZ6 se detectó con (i) un ensayo ELISA de tipo sándwich para SEZ6 con electroquimioluminiscencia utilizando la plataforma de descubrimiento MSA (Meso Scale Discovery, LLC); y (ii) tinción inmunohistoquímica.

**[0588]** Se extirparon tumores NTX de ratones y se congelaron rápidamente en nieve carbónica/etanol. Se añadió tampón para la extracción de proteínas (Biochain Institute, Inc.) a los trozos del tumor descongelados y los tumores se pulverizaron utilizando un sistema TissueLyser (Qiagen). Los lisados se separaron por centrifugación (20.000 g, 20 minutos, 4 °C) y se cuantificó la concentración de proteína total en cada lisado utilizando ácido bicinonínico (BCA). Los lisados proteicos se conservaron a -80 °C hasta su ensayo. Los lisados de tejido normal se adquirieron de Novus Biologicals.

**[0589]** Se determinaron las concentraciones de la proteína SEZ6 de las muestras de lisado interpolando los valores en una curva de concentración de proteína patrón que se generó utilizando proteína SEZ6 recombinante purificada (Ejemplo 5). La curva patrón de proteína SEZ6 y el ensayo de cuantificación de la proteína se llevaron a cabo como se indica a continuación:

Se recubrieron placas estándar de MSD durante una noche a 4 °C con 30 µl de anticuerpo SC17.17 con una concentración de 2 µg/ml en PBS. Las placas se lavaron con PBST y se bloquearon con 150 µl de solución de bloqueador A de MSD al 3 % durante una hora. Las placas se lavaron de nuevo con PBST. A continuación, el anticuerpo SC17.36 se conjugó con el sulfomarcador de MSD y se añadieron 25 µl del anticuerpo SC17.36 marcado a las placas lavadas con una concentración de 0,5 µg/ml en bloqueador A de MSD al 1 %. También se añadieron 25 µl de lisado diluido 10x en bloqueador A de MSD al 1 % o patrón de SEZ6 recombinante diluido en bloqueador A de MSD al 1 % que contenía un 10 % de tampón para la extracción de proteínas a los pocillos y se incubaron durante dos horas. Las placas se lavaron con PBST. Se diluyó tampón de lectura T de MSD con tensioactivo hasta IX en agua y se añadieron 150 µl a cada pocillo. Las placas se leyeron con un lector Sector Imager 2400 de MSD que utilizaba un programa de análisis informático integrado para obtener las concentraciones de SEZ6 en las muestras NTX por interpolación a partir de la curva patrón. Posteriormente, los valores se dividieron por la concentración de proteína total para obtener los nanogramos de SEZ6 por miligramo de proteína total en el lisado. Las concentraciones resultantes se exponen en la FIG. 12B, donde cada punto representa concentraciones de la proteína SEZ6 obtenidas a partir de una única línea tumoral NTX. Aunque cada punto se obtiene a partir de una única línea NTX, en la mayoría de los casos se evaluaron múltiples muestras biológicas de la misma línea NTX y se calculó la media de los valores para

proporcionar el dato puntual.

**[0590]** La FIG. 12B muestra que, en comparación con lisados de tejidos normales, las muestras de tumores de riñón, ovario y LCNEC seleccionadas exhibieron una expresión moderada de la proteína SEZ6, mientras que la expresión más elevada de la proteína SEZ6 se observó en tumores SCLC. Todos los lisados de tejidos normales fueron negativos respecto a la expresión de la proteína SEZ6, con la excepción del lisado ocular y cerebral humano normal.

**[0591]** Se realizó un estudio inmunohistoquímico (IHC) en tumores PDX para confirmar que SEZ6 se expresaba en la superficie de ciertos tumores PDX, y para determinar la localización de la proteína SEZ6 en la arquitectura del tumor.

**[0592]** El estudio IHC se realizó en secciones de tejido embebidas en parafina y fijadas en formalina, utilizando un procedimiento de detección indirecta, que incluía un anticuerpo primario monoclonal murino anti-SEZ6 (clon 17.140), anticuerpos secundarios conjugados con biotina específicos de ratón, complejo de avidina/biotina acoplado con peroxidasa de rábano picante y detección de DAB (Nakene PK 1968; 16:557-60). Cuando se tiñeron tumores PDX de xenoinjerto, se utilizó un agente de bloqueo de IgG de ratón (Vector Laboratories; N.º de catálogo PK-2200). SC17.140 fue validado y se confirmó que era adecuado para el estudio IHC ya que mostró una tinción específica en secciones de los sedimentos de células HEK-293T que sobreexpresaban SEZ6 en comparación con los sedimentos de células HEK-293T sin tratar, que se prepararon como es habitual en la técnica. La especificidad se confirmó además mediante la señal competitiva con un exceso molar de 5 de la proteína SEZ6 recombinante purificada en células HEK-293T que sobreexpresaban SEZ6 humana y tumores de xenoinjerto que se demostró mediante IHC que expresaban SEZ6 (datos no mostrados). La FIG. 16 muestra la expresión de SEZ6, que se midió mediante IHC, en tumores NTX SCLC. Se otorgó una puntuación a la intensidad de la tinción, para tener en cuenta la intensidad de la tinción, desde 0 (negativa) hasta 3 (tinción fuerte). Los resultados muestran que un 64 % de los tumores NTX SCLC evaluados expresaron SEZ6.

**[0593]** Estos datos, combinados con los datos de la transcripción de ARNm para la expresión de SEZ6 expuestos anteriormente (Ejemplo 4) y la expresión proteica en la superficie celular de SEZ6 (Ejemplo 11), respaldan firmemente la teoría de que los determinantes de SEZ6 proporcionan dianas atractivas para la intervención terapéutica.

### Ejemplo 13

#### Enriquecimiento de poblaciones de células iniciadoras de tumores

**[0594]** Las células tumorales se pueden dividir en términos generales en dos tipos de subpoblaciones celulares: células no tumorigénicas (NTG) y células iniciadoras de tumores (TIC). Las TIC tienen la capacidad de formar tumores cuando se implantan en ratones inmunodeprimidos. Las células madre cancerosas (CSC) son un subconjunto de TIC y son capaces de autorreplicarse de forma indefinida a la vez que mantienen la capacidad para la diferenciación de múltiples linajes. Para determinar si la expresión de SEZ6 se podría correlacionar con una mayor tumorigenicidad, se realizaron ensayos de secuenciación del transcriptoma completo, citometría de flujo y tumorigenicidad, todos los cuales se describen a continuación.

**[0595]** Se llevó a cabo un análisis del transcriptoma completo para la expresión de SEZ6 en varias muestras tumorales tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Las CSC se identificaron en función de la expresión de CD324, que se ha demostrado que es un marcador de células madre en varios tumores (véase la solicitud PCT 2012/031280). Los resultados de la FIG. 6A muestran que la expresión del ARNm de SEZ6 era mayor en CSC en comparación con células NTG aisladas de dos líneas de tumores NTX SCLC (LU86 y LU95).

**[0596]** Se llevó a cabo una citometría de flujo en células procedentes de tumores de pulmón NTX esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 11. Se tiñeron células LU86, LU117 y LU64 conjuntamente con CD324, un marcador de poblaciones CSC (véase la solicitud PCT 2012/031280), y el anticuerpo anti-SEZ6 SC17.10, SC17.28 o SC17.42, respectivamente, para determinar si SEZ6 se expresaba de forma diferente en esas poblaciones. Como se indica en la FIG. 13B, las células LU86, LU117 y LU64 que presentaron una tinción positiva tanto para CD324 como para SEZ6 (línea negra continua) se desplazaron más hacia la derecha que las células que presentaron una tinción positiva únicamente para SEZ6 (línea negra de puntos), lo que indica que SEZ6 se expresa más en CSC en comparación con la población de células NTG. El control de isotipo constitutivo de la población se muestra como un histograma de relleno gris (MOPC = IgG1).

**[0597]** Para determinar si la expresión de SEZ6 en la superficie celular se podría correlacionar con una mayor capacidad para generar tumores, se llevó a cabo un estudio de tumorigenicidad. Se disociaron muestras de tumores NTX y se dispersaron en suspensión utilizando técnicas de digestión enzimática reconocidas en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 2007/0292414). Las preparaciones celulares disociadas de estas líneas NTX se tiñeron con anticuerpos conjugados con restos fluorescentes que reconocían específicamente CD45 murina, H2kD, CD324 humana y SEZ6 humana, el clon SC17.42. Se aislaron dos subconjuntos de células humanas, ambos

identificados en función de la ausencia de tinción con H2kD o CD45 murina (para agotar los preparados celulares de células murinas), utilizando un citómetro de flujo FACSARIA™ (BD Biosciences). Un subconjunto se aisló basándose en la expresión de CD324 y SEZ6, mientras que el otro subconjunto se aisló basándose en un fenotipo CD324<sup>+</sup>SEZ6<sup>-</sup>. Las subpoblaciones enriquecidas en los diferentes marcadores se trasplantaron posteriormente en ratones hembra inmunodeprimidos NOD/SCID mediante una inyección subcutánea en la masa de grasa mamaria con una dosis de aproximadamente 50 células por ratón.

**[0598]** Las FIGS. 14A y 14B ilustran los resultados de estos experimentos realizados utilizando líneas de células NTX representativas derivadas de tumores NSCLC obtenidos de pacientes. La FIG. 14A es un diagrama de dispersión (formado utilizando CD324 y SEZ6) que muestra la distribución del subconjunto mCD45<sup>+</sup>H2kD<sup>+</sup> del tumor original y posibles células tumorigénicas clasificadas. La FIG. 14B muestra gráficamente el volumen del tumor medido obtenido a partir del implante de subpoblaciones de las células clasificadas en ratones inmunodeprimidos. Los valores entre paréntesis indican el número de tumores generados por ratón implantado.

**[0599]** Significativamente, los datos de la FIG. 14 muestran que la tumorigenicidad se asoció de forma uniforme con la subpoblación de células que expresaban SEZ6 junto con unos niveles elevados de CD324. En cambio, estos mismos datos demuestran que las células tumorales que no expresaban SEZ6 o que expresaban unos niveles bajos de SEZ6 eran mucho menos tumorigénicas que sus homologas positivas o con una expresión elevada. Basándose en los datos generados, se ha descubierto sorprendentemente que subpoblaciones de células tumorales que expresan el fenotipo CD324<sup>+</sup>SEZ6<sup>+</sup> contienen en general la gran mayoría de capacidad tumorigénica y sugieren que SEZ6 podría proporcionar una diana terapéutica eficaz para la modulación de células tumorigénicas.

#### Ejemplo 14

#### 25 Los moduladores de SEZ6 facilitan el suministro de agentes citotóxicos a células HEK-293T que expresan SEZ6

**[0600]** Para demostrar que los moduladores de SEZ6 de la presente invención son capaces de mediar el suministro de un agente citotóxico a células vivas, se llevó a cabo un ensayo de destrucción celular *in vitro* utilizando moduladores de tipo anticuerpo de SEZ6 seleccionados unidos a la toxina saporina. La saporina destruye células mediante la desactivación de los ribosomas en el citoplasma. Por lo tanto, la muerte celular utilizando el siguiente ensayo es una indicación de que los anticuerpos de SEZ6 son capaces de internalizar y suministrar los agentes citotóxicos al citoplasma de una célula diana.

**[0601]** Un fragmento Fab de un anticuerpo anti-IgG de ratón unido covalentemente a saporina («Fab-Saporina») (Advanced Targeting Systems, #IT-48) se combinó con anticuerpos de SEZ6 no marcados y se incubó con células HEK-293T que expresaban SEZ6 (véase el Ejemplo 5). La capacidad de los complejos de saporina resultantes para internalizar y destruir células se midió 72 horas después midiendo la viabilidad celular.

**[0602]** Específicamente, se depositaron 500 células por pocillo en DMEM complementado con un 10 % de suero bovino fetal, en placas de 96 pocillos tratadas con cultivo tisular un día antes de la adición de los anticuerpos y la toxina. Las células HEK-293T que expresaban SEZ6 humana se trataron con un control (IgG1, IgG2a o IgG2b) o con moduladores de SEZ6 murinos purificados con una concentración de 100, 50 o 10 pM, junto con Fab-Saporina 2 nM. Las células se cultivaron durante tres días y, una vez transcurrido este tiempo, se enumeraron los números de células viables utilizando un instrumento Cell Titer Glo® (Promega) según las instrucciones del fabricante. Las unidades de luminiscencia sin procesar (RLU) utilizando cultivos que contenían células con el fragmento Fab y saporina se fijaron como valores de referencia del 100 % y todos los demás conteos se calcularon según esto (denominados «RLU normalizadas» o «% de células vivas»). La FIG. 15A muestra que muchos de los moduladores de SEZ6 evaluados mediaron la destrucción de células HEK-293T de un modo dependiente de la concentración. Los controles de isotipos (IgG2a, IgG2b y IgG1) no afectaron a los conteos celulares, tal como muestran los resultados en las primeras tres filas de la FIG. 15A (ND = no determinado).

**[0603]** Este ensayo demuestra que puede tener lugar la internalización cuando el anticuerpo específico para SEZ6 se une a la superficie celular, sin que sea necesaria la dimerización o reticulación adicional.

#### Ejemplo 15

#### Los moduladores de SEZ6 median la citotoxicidad en células de tumores de pulmón *in vitro*

**[0604]** Para corroborar los resultados del Ejemplo 14 y determinar si los moduladores de SEZ6 pueden mediar la internalización de toxinas y la destrucción celular de células tumorales humanas (en lugar de células modificadas por ingeniería genética), se depositaron en placas células NTX con linaje de ratón agotado y posteriormente fueron expuestas a anticuerpos anti-SEZ6 y Fab-saporina.

**[0605]** Se disociaron tumores NTX en una única suspensión celular y se depositaron en placas Primaria™ (BD Biosciences) en medio exento de suero complementado con factor de crecimiento como es habitual en la técnica. Tras cultivar las células durante un día a 37 °C/5 % de CO<sub>2</sub>/5 % de O<sub>2</sub>, estas se trataron con un control (IgG1, IgG2a o IgG2b) o un modulador de SEZ6 murina y Fab-saporina tal como se ha descrito en el Ejemplo 14. Después de siete días, se evaluó la citotoxicidad de la saporina mediada por el modulador mediante la cuantificación del número remanente de células vivas utilizando un instrumento Cell Titer Glo.

**[0606]** Como se observa en la FIG. 15B, es evidente que se produjo una reducción en el número de células tumorales cuando LU37 un tumor NSCLC, y LU80, un tumor SCLC, se expusieron a los moduladores de SEZ6 SC17.6 (duplicado de SC17.16) y SC17.33. De forma similar, cuando LU100, un tumor SCLC, se expuso a cuatro moduladores de SEZ6, SC17.6, SC17.19, SC17.33 y SC17.34, con una concentración de 50 y 500 pM, se produjo una reducción de las células tumorales. Por el contrario, los anticuerpos de control de isotipos no tuvieron ningún efecto sobre el número de células vivas después del tratamiento.

Estos datos no solo demuestran que los anticuerpos ilustrativos descritos en el presente documento son capaces de unirse al antígeno SEZ6 en la superficie celular y facilitar el suministro de una carga útil citotóxica que provoque la muerte celular, sino que los datos anteriores también demuestran que múltiples anticuerpos anti-SEZ6 pueden mediar la destrucción de varias células de tumores NTX.

## Ejemplo 16

### Preparación de conjugados de anticuerpo de SEZ6-fármaco

**[0608]** Basándose en los ensayos de destrucción *in vitro* con saporina de los Ejemplos 14 y 15 y para demostrar adicionalmente la versatilidad de la presente invención, se prepararon conjugados de anticuerpo anti-SEZ6-fármaco con la estructura M-[L-D] tal como se ha definido anteriormente. Es decir, se prepararon conjugados de anticuerpo anti-SEZ6-fármaco (SEZ6-ADC) utilizando agentes citotóxicos enlazados covalentemente. Más específicamente, se prepararon SEZ6-ADC que comprendían un conector como los descritos en el presente documento o en referencias que se mencionan justo a continuación y dímeros de pirrolobenzodiazepina (PBD) seleccionados que se enlazaron covalentemente a los moduladores descritos (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 2011/0256157 y 2012/0078028 y la Patente de Estados Unidos N.º 6.214.345).

**[0609]** Se sintetizaron combinaciones de fármaco PBD-conector y se purificaron utilizando técnicas reconocidas en la materia teniendo en cuenta las referencias citadas. Aunque se emplearon varios dímeros de PBD y conectores para fabricar las combinaciones de fármaco-conector seleccionadas, cada unidad conectora comprendía un resto maleimido terminal con un sulfhidrilo libre. Utilizando estos conectores, se prepararon conjugaciones mediante la reducción parcial del mAb con tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP), seguida de la reacción de los residuos de Cys reducidos con la carga útil del maleimido del conector.

Más en particular, el modulador de tipo anticuerpo de SEZ6 seleccionado se redujo con 1,3 mol de TCEP por mol de mAb durante 2 h a 37 °C en Tris HCl 25 mM a pH 7,5 y tampón de EDTA 5 mM. La reacción se dejó enfriar hasta 15 °C y se añadió la carga útil del conector en DMSO con una tasa de 2,7 mol/mol de mAb seguida de una cantidad adicional de DMSO hasta una concentración final del 6 % (v/v). Se dejó que la reacción siguiera su curso durante 1 hora. El fármaco-conector sin reaccionar se desactivó mediante la adición de un exceso de N-acetilcisteína. A continuación, el SEZ6-ADC (o SC17-ADC) se purificó en una columna de intercambio iónico utilizando un sistema FPLC AKTA Explorer (G.E. Healthcare) para eliminar el anticuerpo de alto peso molecular agregado, el codisolvente y moléculas de bajo peso molecular. Posteriormente, el ADC eluido se sometió a un cambio de tampón por filtración de flujo tangencial (TFF) en tampón de formulación, a continuación se ajustó su concentración y se añadió un detergente. El ADC final se analizó para determinar la concentración proteica (por medición UV), la agregación (SEC), la proporción de fármaco respecto a anticuerpo (DAR) por HPLC en fase inversa (RP), la presencia de anticuerpo sin conjugar por HPLC con cromatografía de interacción hidrófoba (HIC), los materiales no proteínicos por RP HPLC y la citotoxicidad *in vitro* utilizando una línea celular que expresaba SEZ6.

**[0611]** Utilizando el procedimiento mencionado anteriormente o una metodología sustancialmente similar, se generó una serie de ADC (es decir, M-[L-D]<sub>n</sub>) que comprendía diversos moduladores de SEZ6 y dímeros de PBD, y se evaluaron en diversos modelos *in vivo* e *in vitro*. A los efectos de estos Ejemplos y la presente exposición, tales ADC se pueden denominar en general SEZ6-ADC o SC17-ADC. Los ADC específicos se nombrarán según la denominación del anticuerpo (por ejemplo, SC17.17) y del conector-agente citotóxico específico ADC1, ADC2, etc. Así pues, los moduladores ilustrativos compatibles con la presente invención pueden comprender SC17.17-ADC1 o SC17.24-ADC2 donde ADC1 y ADC2 representan agentes citotóxicos que son dímeros de PBD individuales (y opcionalmente un conector).

**[0612]** A modo de referente inicial, se midió la citotoxicidad *in vitro* de hSC17.17-ADC1 para una CI<sub>50</sub> de 11 nM cuando se expuso a células HEK293 que sobreexpresaban SEZ6 (no se muestran los datos).

**Ejemplo 17****Los moduladores de SEZ6 conjugados median la citotoxicidad en células de tumores de pulmón *in vitro***

- 5 **[0613]** Se evaluaron los ADC generados en el Ejemplo 16 anterior para determinar si eran capaces de mediar la internalización de toxinas y la destrucción celular de células tumorales humanas primarias *in vitro*.

**[0614]** Se expusieron células de tumores NTX con linaje de ratón agotado a ADC anti-SEZ6 o un control de isotipo de ratón (mslgG1) utilizando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 15, excepto que no se  
 10 añadió Fab-saporina. Cuando LU64, un tumor SCLC, y OV26, un tumor ovárico NET, se trataron con ADC anti-SEZ6 (SC17.24-ADC2, SC17.28-ADC2 y SC17.34-ADC2), se observó una mayor reducción en el porcentaje de células viables en comparación con el control mslgG1 (FIG 17A). A pesar de que mslgG1 puede ser citotóxico para las células en concentraciones elevadas, los tres ADC anti-SEZ6 evaluados fueron más potentes, lo cual indica que existe una respuesta inmunespecífica frente a SEZ6 en lugar de una respuesta general a la citotoxina PBD.

15 **Ejemplo 18**

**Los moduladores de SEZ6 conjugados suprimen el crecimiento tumoral *in vivo***

- 20 **[0615]** Se evaluaron los ADC generados en el Ejemplo 16 anterior para demostrar su capacidad para reducir y suprimir el crecimiento de tumores NTX humanos en ratones inmunodeprimidos.

**[0616]** Se hicieron crecer subcutáneamente tumores NTX obtenidos a partir de pacientes en los costados de ratones receptores NOD/SCID hembra utilizando técnicas reconocidas en la materia. Se monitorizaron los volúmenes  
 25 de los tumores y los pesos de los ratones dos veces por semana. Cuando los volúmenes de los tumores alcanzaron 150-250 mm<sup>3</sup>, los ratones se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y se les inyectaron dosis de SC17-ADC1 o MslgG1 anti-hapteno-ADC1 de control por vía intraperitoneal. Los ratones recibieron tres inyecciones de 1 mg/kg (que se indican con líneas verticales en la FIG. 17B y las FIGS. 18A y 18B) durante un periodo de siete días. Tras el tratamiento, se monitorizaron los volúmenes de los tumores y los pesos de los ratones hasta que los tumores  
 30 superaron 800 mm<sup>3</sup> o los ratones enfermaron.

**[0617]** La FIG. 17B muestra que los ADC anti-SEZ6 son capaces de inhibir *in vivo* el crecimiento de un tumor SCLC (LU86) y LCNEC (LU50) en ratones. En el caso de LU86, los cinco ADC evaluados (SC17.3-ADC1, SC17.24-ADC1, SC17.26-ADC1, SC17.28-ADC1 y SC17.34-ADC1) produjeron remisiones duraderas que se prolongaron, en  
 35 algunos casos, más de 120 días después del tratamiento. En particular, el tratamiento con SC17.34-ADC1 inhibió el crecimiento tumoral durante el transcurso del estudio con esa dosis, mientras que SC17.24-ADC1 proporcionó una inhibición significativa del crecimiento tumoral con un periodo hasta que se produjo un avance de más de 50 días. De forma similar, el tratamiento de LU50 con cinco ADC ilustrativos (SC17.3-ADC1, SC17.17-ADC1, SC17.24-ADC1, SC17.34-ADC1 y SC17.46-ADC1) proporcionó una supresión del crecimiento tumoral que se prolongó hasta incluso  
 40 35 días con SC17.46. Además, los ratones tratados con SC17-ADC1 no exhibieron ningún efecto adverso para la salud aparte de los que se observan habitualmente en ratones NOD/SCID portadores de tumores inmunodeprimidos. Estos resultados sugieren que los ADC descritos se pueden utilizar para suprimir eficazmente el crecimiento tumoral y que las características particulares del modulador SC17 que se une pueden ejercer un impacto sobre la eficacia *in vivo*.

- 45 **[0618]** Más concretamente, la capacidad de varios moduladores conjugados para suprimir o ralentizar de forma drástica el crecimiento tumoral *in vivo* durante periodos prolongados valida adicionalmente el uso de SEZ6 como diana terapéutica para el tratamiento de trastornos proliferativos.

**Ejemplo 19**

50 **Los moduladores de SEZ6 conjugados humanizados suprimen el crecimiento tumoral *in vivo***

**[0619]** Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos con los moduladores ADC anti-SEZ6, se realizaron experimentos adicionales para demostrar la eficacia de moduladores ADC anti-SEZ6 humanizados  
 55 ejemplares en el tratamiento de tumores SCLC *in vivo*. Se administraron moduladores ADC anti-SEZ6 humanizados seleccionados (utilizando los moduladores hSC17.17, hSC17.24, hSC17.34 y hSC17.46), producidos como se ha expuesto en el Ejemplo 16, y el ADC de control de isotipo de IgG1 humana (hulgG1) a ratones inmunodeprimidos portadores de varios tumores NTX. El régimen de dosificación fue el mismo que el expuesto en el Ejemplo 18.

60 **[0620]** Los resultados de estos experimentos se presentan en las FIGS. 18A y 18B. Se consiguió la eliminación completa y duradera de la masa tumoral mediante la administración de ADC anti-SEZ6 humanizados en cuatro tumores SCLC. La FIG. 18A muestra la reducción del tumor LU80 por hSC17.17-ADC1 y hSC17.46-ADC1; y la eliminación del tumor LU64 por hSC17.17-ADC1, hSC17.34-ADC1 y hSC17.46-ADC1. La FIG. 18B muestra la reducción del tumor LU117 por hSC17.17-ADC1 y hSC17.46-ADC1; y la reducción del tumor LU111 por hSC17.34-  
 65 ADC1 y hSC17.46-ADC1. Se observó ausencia de recidiva del tumor durante más de 50 días en 3 de los 4 estudios

de este tipo. En cada estudio, se monitorizaron el volumen de los tumores y el peso de los ratones de los animales de control hasta que los tumores superaron 800 mm<sup>3</sup> o los ratones enfermaron.

**[0621]** Estos resultados demuestran la sorprendente aplicabilidad de una diversidad de moduladores de SEZ6 humanizados para ralentizar eficazmente el crecimiento de diferentes tumores.

LISTADO DE SECUENCIAS

**[0622]**

10

<110> STEM CENTRX, INC.

<120> MODULADORES NOVEDOSOS Y PROCEDIMIENTOS DE USO

15 <130> 11200.0014-00304

<140>

<141>

20 <150> 61/603.203

<151> 24/02/2012

<160> 403

25 <170> Versión de PatentIn 3.5

<210> 1

<211> 4249

<212> ADN

30 <213> Homo sapiens

<400> 1



# ES 2 741 936 T3

gatccccggc gccgtcgcca ggcgctggcc gtggtgctga ttctgtcagg cgtgggggc	60
ggcagcggcg gtgacggctg cggccccgct ccctctaccc ggccggaccc ggctctgcc	120
ccgcgcccaa gcccaccaa gccccccgcc ctcccgccgc ggtcccagcc cagggcgcgg	180
ccgcaaccag caccatgccc ccggtagccc tgctgtcctt gccctcgtg ctggcgctcc	240
tggctcacgg actctcttta gaggcccaa ccgtggggaa aggacaagcc ccaggcatcg	300
aggagacaga tggcgagctg acagcagccc ccacacctga gcagccagaa cgaggcgtcc	360
actttgtcac aacagccccc accttgaagc tgctcaacca ccaccgctg cttgaggaat	420
tcctacaaga ggggctggaa aaggagatg aggagctgag gccagcactg cccttcagc	480
ctgaccacc tgcacccttc accccaagtc cccttccccg cctggccaac caggacagcc	540
gccctgtctt taccagcccc actccagcca tggtgcggt accactcag cccagtcga	600
aggagggacc ctggagtccg gagtcaagct ccctatgct tcgaatcaca gctcccctac	660
ctccagggcc cagcatggca gtgcccaccc taggcccagg ggagatagcc agcactacac	720
ccccagcag agcctggaca ccaacccaag agggtcctgg agacatggga aggccgtggg	780
ttgcagaggt tgtgtcccag ggcgcaggga tcgggatcca ggggaccatc acctcctcca	840
cagcttcagg agatgatgag gagaccacca ctaccaccac catcatcacc accaccatca	900
ccacagtcca gacaccaggc ccttgtagct ggaatttctc aggccagag ggctctctgg	960
actcccctac agacctcagc tccccactg atgttggcct ggactgcttc ttctacatct	1020
ctgtctaccc tggctatggc gtggaaatca aggtccagaa tatcagcctc cgggaagggg	1080
agacagtgac tgtggaaggc ctgggggggc ctgaccact gccctggcc aaccagtctt	1140
tcctgtgcg gggccaagtc atccgcagcc ccaccacca agcgccctg aggttcaga	1200

# ES 2 741 936 T3

gcctcccgcc accggtggc cctggcacct tccatttcca ttaccaagcc tatctcctga	1260
gctgccactt tccccgtcgt ccagcttatg gagatgtgac tgtcaccagc ctccaccag	1320
ggggtagtgc ccgcttccat tgtgccactg gctaccagct gaagggcgcc aggcattctca	1380
cctgtctcaa tgccaccag cccttctggg attcaaagga gcccgctctgc atogctgctt	1440
gcggcggagt gatccgcaat gccaccaccg gccgcacgt ctctccaggc ttcccgggca	1500
actacagcaa caacctcacc tgtcactggc tgcctgaggc tcctgagggc cagcggctac	1560
acctgcactt tgagaagggt tccctggcag aggatgatga caggctcatc attcgcaatg	1620
gggacaacgt ggaggcccca ccagtgtatg attcctatga ggtggaatac ctgccattg	1680
agggcctgct cagctctggc aaacacttct ttgttgagct cagtactgac agcagcggg	1740
cagctgcagg catggccctg cgctatgagg ccttcacgca gggccattgc tatgagccct	1800
ttgtcaaata cgtaacttc agcagcagca caccaccta ccctgtgggt accactgtgg	1860
agttcagctg cgacctggc tacacctgg agcagggctc catcatcatc gagtgtgttg	1920
acccccacga ccccgaggg aatgagacag agccagcctg ccgagccgtg tgcagcggg	1980
agatcacaga ctcggtggc gtggtactct ctcccaactg gccagagccc tacggctctg	2040
ggcaggattg tatctgggggt gtgcatgtgg aagaggacaa gcgcacatg ctggacatcc	2100
gagtgtctgc cataggccct ggtgatgtgc ttaccttcta tgatgggat gacctgacgg	2160
ccggggttct gggccagtac tcagggcccc gtaggcactt caagctcttt acctccatgg	2220
ctgatgtcac cattcagttc cagtcggacc ccgggacctc agtgctgggc taccagcagg	2280
gcttcgtcat ccacttcttt gaggtgcccc gcaatgacac atgtccggag ctgcctgaga	2340
tccccaatgg ctggaagagc ccacgcagc ctgagctagt gcacggcacc gtggtcactt	2400
accagtgtca ccctggctac caggtagtgg gatccagtgt cctcatgtgc cagtgggacc	2460
taacttgag tgaggacctg ccctcatgcc agagggtgac ttctgcccac gatcctggag	2520
atgtggagca cagccgacgc ctcatatcca gcccaggtt tcccgtggg gccaccgtgc	2580
aatatatctg tgaccagggt tttgtgctga tgggcagctc catcctcacc tgccatgac	2640
gccaggctgg cagccccaag tggagtgacc gggccctaa atgtctcctg gaacagctca	2700
agccatgcc tggtctcagt gccctgaga atggtgccc aagtctgag aagcagctac	2760
accagcagg gccaccatc cacttctcgt gtgccctgg ctatgtctg aaggccagg	2820
ccagcatcaa gtgtgtgcct gggcaccct cgcatggag tgacccccca cccatctgta	2880
gggctgcctc tctggatggg ttctacaaca gtcgcagcct ggatgttgcc aaggcacctg	2940
ctgcctccag caccctggat gctgccaca ttgcagctgc catcttcttg ccactggtgg	3000
cgatggtgtt gttggtagga ggtgtatact tctacttctc caggctccag ggaaaaagct	3060

# ES 2 741 936 T3

```

ccctgcagct gccccgcccc cgcccccgcc cctacaaccg cattaccata gagtgcagct 3120
ttgacaatcc aacttacgag actggatctc ttctctttgc aggagacgag agaatatgaa 3180
gtctccatct aggtgggggc agtctagga agtcaactca gacttgcacc acagtccagc 3240
agcaaggctc cttgttctct gctgtccctc cacctcctgt atataccacc taggaggaga 3300
tgccaccaag cctcaagaa gttgtgcctt tccccgcctg cgatgcccac catggcctat 3360
tttcttggtg tcattgcccc cttggggccc ttcatggggc ccatgtcagg gggcatctac 3420
ctgtgggaag aacatagctg gagcacaagc atcaacagcc agcatcctga gcctcctcat 3480
gccctggacc agcctggaac aactagcag agcaggagta cctttctcca catgaccacc 3540
atcccgccct ggcatggcaa cctgcagcag gattaacttg accatggtgg gaactgcacc 3600
agggtactcc tcacagcgca tcaccaatgg caaaaactcc tctcaacggg gacctctggg 3660
tagtctggc atgccaacat cagcctcttg ggaggtctct agttctctaa agttctggac 3720
agttctgcct cctgccctgt cccagtggag gcagtaattc taggagatcc taaggggttc 3780
aggggggacc tacccccacc tcaggttggg cttccctggg cactcatgct ccacacaaa 3840
gcaggacacg ccattttcca ctgaccacc tataccctga ggaaaggag actttcctcc 3900
gatgtttatt tagctgttgc aaacatcttc accctaatag tccctcctcc aattccagcc 3960
acttgtcagg ctctcctctt gaccactgtt ttatgggata aggggagggg gtgggcatat 4020
tctggagagg agcagaggtc caaggaccca ggaatttggc atggaacagg tggtaggaga 4080
gccccaggga gacgccagag agctggctga aagccacttt gtacatgtaa tgtattatat 4140
ggggtctggg ctccagccag agaacaatct tttatttctg ttgtttcctt attaaaatgg 4200
tgtttttgga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4249

```

<210> 2

<211> 4234

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

gatccccggc gccgtcgcca ggcgctggcc gtggtgctga ttctgtcagg cgctggcggc 60
ggcagcggcg gtgacggctg cgccccgct ccctctacc gcccgaccc ggctctgcc 120
ccgcgcccaa gccccaccaa gcccccgcc ctcccgccgc ggtcccagcc caggcgcgcg 180
ccgcaaccag caccatgcgc ccggtagccc tctgtctcct gccctcgtg ctggcgctcc 240
tggtcacgg actctcttta gaggcccaa ccgtggggaa aggacaagcc ccaggcatcg 300
aggagacaga tggcgagctg acagcagccc ccacacctga gcagccagaa cgaggcgtcc 360
actttgtcac aacagccccc acctgaagc tgetcaacca ccaccgctg cttgaggaat 420
tcctacaaga ggggctggaa aaggagatg aggagctgag gccagcactg ccctccagc 480

```

10

# ES 2 741 936 T3

ctgaccacc	tgcacccttc	acccaagtc	cccttccccg	cctggccaac	caggacagcc	540
gcctgtctt	taccagcccc	actccagcca	tggctgcggt	acccactcag	ccccagtcca	600
aggagggacc	ctggagtcog	gagtcagagt	cccctatgct	tcgaatcaca	gctccccctac	660
ctccagggcc	cagcatggca	gtgcccaccc	tagggccagg	ggagatagcc	agcactacac	720
ccccagcag	agcctggaca	ccaaccaag	agggtcctgg	agacatggga	aggccgtggg	780
ttgcagaggt	tgtgtcccag	ggcgcaggga	tcgggatcca	ggggaccatc	acctcctcca	840
cagcttcagg	agatgatgag	gagaccacca	ctaccaccac	catcatcacc	accaccatca	900
ccacagtcca	gacaccaggc	ccttgtagct	ggaatttctc	aggcccagag	ggctctctgg	960
actccccctac	agacctcagc	tccccactg	atgttggcct	ggactgcttc	ttctacatct	1020
ctgtctaccc	tggctatggc	gtggaaatca	aggtccagaa	tatcagcctc	cgggaagggg	1080
agacagtgc	tgtggaaggc	ctgggggggc	ctgaccact	gccccggcc	aaccagtctt	1140
tcctgctgcg	gggccaagtc	atccgcagcc	ccaccacca	agcggccctg	aggttcaga	1200
gcctcccgcc	acgggctggc	cctggcacct	tccatttcca	ttaccaagcc	tatctcctga	1260
gctgccactt	tccccgtcgt	ccagcttatg	gagatgtgac	tgtcaccagc	ctccaccag	1320
ggggtagtgc	ccgcttccat	tgtgccactg	gctaccagct	gaagggcgcc	aggcatctca	1380
cctgtctcaa	tgccaccag	cccttctggg	attcaaagga	gcccgtctgc	atcgtgctt	1440
gcggcggagt	gatccgcaat	gccaccaccg	gccgcacgt	ctctccaggc	ttcccgggca	1500
actacagcaa	caacctcacc	tgtcactggc	tgetttaggc	tcctgagggc	cagcggtac	1560
acctgcactt	tgagaagggt	tccctggcag	aggatgatga	caggctcatc	attcgcaatg	1620
gggacaaagt	ggaggcccca	ccagtgtatg	attcctatga	gggtggaatac	ctgccattg	1680
agggcctgct	cagctctggc	aaacacttct	ttgttgagct	cagtactgac	agcagcgggg	1740
cagctgcagg	catggccctg	cgctatgagg	ccttcagca	gggccattgc	tatgagccct	1800
ttgtcaaata	cggtaaacttc	agcagcagca	caccaccta	ccctgtgggt	accactgtgg	1860
agttcagctg	cgaccctggc	tacaccctgg	agcagggctc	catcatcatc	gagtgtgttg	1920
acccccacga	cccccagtgg	aatgagacag	agccagcctg	ccgagccgtg	tgcagcgggg	1980
agatcacaga	ctcggctggc	gtggtactct	ctcccaactg	gccagagccc	tacggctcgtg	2040
ggcaggattg	tatctgggggt	gtgcatgtgg	aagaggacaa	gcgcacatg	ctggacatcc	2100
gagtgtctgc	cataggccct	ggtgatgtgc	ttaccttcta	tgatggggat	gacctgacgg	2160
cccggttct	gggccagtac	tcagggcccc	gtagccactt	caagctcttt	acctccatgg	2220
ctgatgtcac	cattcagttc	cagtcggacc	ccgggacctc	agtgtgggc	taccagcagg	2280
gcttcgtcat	ccacttcttt	gaggtgcccc	gcaatgacac	atgtccggag	ctgcctgaga	2340
tccccaatgg	ctggaagagc	ccatcgagc	ctgagctagt	gcacggcacc	gtggtcactt	2400

# ES 2 741 936 T3

accagtgcta ccctggctac caggtagtgg gatccagtgt cctcatgtgc cagtgggacc	2460
taacttggag tgaggacctg ccctcatgcc agagggtgac ttcctgccac gatcctggag	2520
atgtggagca cagccgacgc ctcatatcca gcccacagtt tcccgtgggg gccaccgtgc	2580
aatatatctg tgaccagggt tttgtgctga tgggcagctc catcctcacc tgccatgac	2640
gccaggctgg cagccccaag tggagtgacc gggcccctaa atgtctcctg gaacagctca	2700
agccatgcc a tgggtctcagt gcccctgaga atgggtgccg aagtcctgag aagcagctac	2760
accagcagg gccaccatc cacttctcgt gtgcccctgg ctatgtgctg aagggccagg	2820
ccagcatcaa gtgtgtgcct gggcaccctt cgcattggag tgacccccca cccatctgta	2880
gggctgcctc tctggatggg ttctacaaca gtcgcagcct ggatgttgcc aaggcacctg	2940
ctgcctccag caccctggat gctgccaca ttgcagctgc catcttcttg ccactggtgg	3000
cgatggtgtt gttggtagga ggtgtatact tctacttctc caggctccag ggaaaaagct	3060
ccctgcagct gcccgcctc cgcctccgct cctacaaccg cattaccata gagtgcagct	3120
ttgacaatcc aacttacgag actggagaga cgagagaata tgaagtctcc atctaggtgg	3180
gggcagctca gggaagtcaa ctcagacttg caccacagtc cagcagcaag gctccttgct	3240
tcctgtctgc cctccacctc ctgtatatac cacctaggag gagatgccac caagccctca	3300
agaagtgtg cccttccccg cctgcgatgc ccaccatggc ctattttctt ggtgtcattg	3360
cccacttggg gcccttcatt gggcccatgt cagggggcat ctacctgtgg gaagaacata	3420
gctggagcac aagcatcaac agccagcatc ctgagcctcc tcatgccctg gaccagcctg	3480
gaacacacta gcagagcagg agtaccttc tccacatgac caccatcccg ccctggcatg	3540
gcaacctgca gcaggattaa cttgaccatg gtgggaactg caccagggtg ctctcacag	3600
cgccatcacc aatggccaaa actcctctca acggtgacct ctgggtagtc ctggcatgcc	3660
aacatcagcc tcttgggagg tctctagttc tctaaagttc tggacagttc tgctcctgc	3720
cctgtcccag tggaggcagt aattctagga gatcctaagg ggttcagggg gaccctacc	3780
ccacctcagg ttgggttcc ctgggcactc atgctccaca ccaaagcagg acacgccatt	3840
ttccactgac caccctatac cctgaggaaa gggagacttt cctccgatgt ttatttagct	3900
gttgcaaaaca tcttcaccct aatagtcctt cctccaattc cagccacttg tcaggctctc	3960
ctcttgacca ctgtgttatg ggataagggg aggggggtgg catattcttg agaggagcag	4020
aggtccaagg acccaggaat ttggcatgga acaggtggta ggagagcccc agggagacgc	4080
ccaggagctg gctgaaagcc actttgtaca tgtaatgtat tatatggggt ctgggctcca	4140
gccagagaac aatcttttat ttctgtgtt tccttattaa aatggtgttt ttggaaaaaa	4200
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	4234

<210> 3

<211> 994

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

# ES 2 741 936 T3

Met	Arg	Pro	Val	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Ser	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	1	5	10	15
Ala	His	Gly	Leu	Ser	Leu	Glu	Ala	Pro	Thr	Val	Gly	Lys	Gly	Gln	Ala	20	25	30	
Pro	Gly	Ile	Glu	Glu	Thr	Asp	Gly	Glu	Leu	Thr	Ala	Ala	Pro	Thr	Pro	35	40	45	
Glu	Gln	Pro	Glu	Arg	Gly	Val	His	Phe	Val	Thr	Thr	Ala	Pro	Thr	Leu	50	55	60	
Lys	Leu	Leu	Asn	His	His	Pro	Leu	Leu	Glu	Glu	Phe	Leu	Gln	Glu	Gly	65	70	75	80
Leu	Glu	Lys	Gly	Asp	Glu	Glu	Leu	Arg	Pro	Ala	Leu	Pro	Phe	Gln	Pro	85	90	95	
Asp	Pro	Pro	Ala	Pro	Phe	Thr	Pro	Ser	Pro	Leu	Pro	Arg	Leu	Ala	Asn	100	105	110	
Gln	Asp	Ser	Arg	Pro	Val	Phe	Thr	Ser	Pro	Thr	Pro	Ala	Met	Ala	Ala	115	120	125	
Val	Pro	Thr	Gln	Pro	Gln	Ser	Lys	Glu	Gly	Pro	Trp	Ser	Pro	Glu	Ser	130	135	140	
Glu	Ser	Pro	Met	Leu	Arg	Ile	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Pro	Gly	Pro	Ser	145	150	155	160
Met	Ala	Val	Pro	Thr	Leu	Gly	Pro	Gly	Glu	Ile	Ala	Ser	Thr	Thr	Pro	165	170	175	
Pro	Ser	Arg	Ala	Trp	Thr	Pro	Thr	Gln	Glu	Gly	Pro	Gly	Asp	Met	Gly	180	185	190	
Arg	Pro	Trp	Val	Ala	Glu	Val	Val	Ser	Gln	Gly	Ala	Gly	Ile	Gly	Ile	195	200	205	
Gln	Gly	Thr	Ile	Thr	Ser	Ser	Thr	Ala	Ser	Gly	Asp	Asp	Glu	Glu	Thr	210	215	220	

# ES 2 741 936 T3

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

# ES 2 741 936 T3

Ala	Pro	Pro	Val	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Glu	Val	Glu	Tyr	Leu	Pro	Ile	Glu	485	490	495
Gly	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly	Lys	His	Phe	Phe	Val	Glu	Leu	Ser	Thr	Asp	500	505	510
Ser	Ser	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Met	Ala	Leu	Arg	Tyr	Glu	Ala	Phe	Gln	515	520	525
Gln	Gly	His	Cys	Tyr	Glu	Pro	Phe	Val	Lys	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ser	Ser	530	535	540
Ser	Thr	Pro	Thr	Tyr	Pro	Val	Gly	Thr	Thr	Val	Glu	Phe	Ser	Cys	Asp	545	550	555
Pro	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu	Gln	Gly	Ser	Ile	Ile	Ile	Glu	Cys	Val	Asp	565	570	575
Pro	His	Asp	Pro	Gln	Trp	Asn	Glu	Thr	Glu	Pro	Ala	Cys	Arg	Ala	Val	580	585	590
Cys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Asn	595	600	605
Trp	Pro	Glu	Pro	Tyr	Gly	Arg	Gly	Gln	Asp	Cys	Ile	Trp	Gly	Val	His	610	615	620
Val	Glu	Glu	Asp	Lys	Arg	Ile	Met	Leu	Asp	Ile	Arg	Val	Leu	Arg	Ile	625	630	635
Gly	Pro	Gly	Asp	Val	Leu	Thr	Phe	Tyr	Asp	Gly	Asp	Asp	Leu	Thr	Ala	645	650	655
Arg	Val	Leu	Gly	Gln	Tyr	Ser	Gly	Pro	Arg	Ser	His	Phe	Lys	Leu	Phe	660	665	670
Thr	Ser	Met	Ala	Asp	Val	Thr	Ile	Gln	Phe	Gln	Ser	Asp	Pro	Gly	Thr	675	680	685
Ser	Val	Leu	Gly	Tyr	Gln	Gln	Gly	Phe	Val	Ile	His	Phe	Phe	Glu	Val	690	695	700
Pro	Arg	Asn	Asp	Thr	Cys	Pro	Glu	Leu	Pro	Glu	Ile	Pro	Asn	Gly	Trp	705	710	715
Lys	Ser	Pro	Ser	Gln	Pro	Glu	Leu	Val	His	Gly	Thr	Val	Val	Thr	Tyr	725	730	735



# ES 2 741 936 T3

Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys  
740 745 750

Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val  
755 760 765

Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile  
770 775 780

Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp  
785 790 795 800

Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg  
805 810 815

Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu  
820 825 830

Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala  
835 840 845

Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe  
850 855 860

Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys  
865 870 875 880

Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg  
885 890 895

Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala  
900 905 910

Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala  
915 920 925

Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val  
930 935 940

Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro  
945 950 955 960

Arg Pro Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe  
965 970 975

Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu  
980 985 990

Arg Ile

5 <210> 4  
<211> 993  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

# ES 2 741 936 T3

<400> 4

```

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

Ala His Gly Leu Ser Leu Glu Ala Pro Thr Val Gly Lys Gly Gln Ala
20          25          30

Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro
35          40          45

Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu
50          55          60

Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly
65          70          75          80

Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro
85          90          95

Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn
100         105         110

Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala
115         120         125

Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser
130         135         140

Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser
145         150         155         160

Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro
165         170         175

Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly
180         185         190

Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile
195         200         205

```

# ES 2 741 936 T3

Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr  
 210 215 220  
 Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr  
 225 230 235 240  
 Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp  
 245 250 255  
 Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe  
 260 265 270  
 Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln  
 275 280 285  
 Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly  
 290 295 300  
 Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly  
 305 310 315 320  
 Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser  
 325 330 335  
 Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr Phe His Phe His Tyr Gln Ala  
 340 345 350  
 Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro Arg Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val  
 355 360 365  
 Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly Ser Ala Arg Phe His Cys Ala  
 370 375 380  
 Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg His Leu Thr Cys Leu Asn Ala  
 385 390 395 400  
 Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys  
 405 410 415  
 Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly  
 420 425 430  
 Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu  
 435 440 445  
 Ala Pro Glu Gly Gln Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu

# ES 2 741 936 T3

450		455		460
Ala Glu Asp Asp Asp Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asp Asn Val Glu				
465		470		475
Ala Pro Pro Val Tyr Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu				
		485		490
Gly Leu Leu Ser Ser Gly Lys His Phe Phe Val Glu Leu Ser Thr Asp				
		500		505
Ser Ser Gly Ala Ala Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln				
		515		520
Gln Gly His Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser				
		530		535
Ser Thr Pro Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp				
		545		550
Pro Gly Tyr Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp				
		565		570
Pro His Asp Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val				
		580		585
Cys Ser Gly Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn				
		595		600
Trp Pro Glu Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His				
		610		615
Val Glu Glu Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile				
		625		630
Gly Pro Gly Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala				
		645		650
Arg Val Leu Gly Gln Tyr Ser Gly Pro Arg Ser His Phe Lys Leu Phe				
		660		665
Thr Ser Met Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr				
		675		680
Ser Val Leu Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val				
		690		700

# ES 2 741 936 T3

Pro Arg Asn Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp  
 705 710 715 720  
 Lys Ser Pro Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr  
 725 730 735  
 Gln Cys Tyr Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys  
 740 745 750  
 Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val  
 755 760 765  
 Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile  
 770 775 780  
 Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp  
 785 790 795 800  
 Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg  
 805 810 815  
 Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu  
 820 825 830  
 Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala  
 835 840 845  
 Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe  
 850 855 860  
 Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys  
 865 870 875 880  
 Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg  
 885 890 895  
 Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala  
 900 905 910  
 Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala  
 915 920 925  
 Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val  
 930 935 940  
 Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro  
 945 950 955 960  
 Arg Pro Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe  
 965 970 975  
 Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Glu Thr Arg Glu Tyr Glu Val Ser  
 980 985 990  
 Ile

# ES 2 741 936 T3

<210> 5  
 <211> 2925  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<400> 5

ctgagcctgg aggccccaac cgtggggaaa ggacaagccc caggcatcga ggagacagat	60
ggcgagctga cagcagcccc cacacctgag cagccagaac gaggcgtcca ctttgtcaca	120
acagccccca ccttgaagct gctcaaccac cacccgctgc ttgaggaatt cctacaagag	180
gggctggaaa agggagatga ggagttgagg ccagcactgc ccttcagcc tgaccacct	240
gcacccttca cccaagtcc ccttccccgc ctggccaacc aggacagccg ccctgtcttt	300
accagccccca ctccagccat ggctgcggtta cccactcagc ccagtcctaa ggagggaccc	360
tggagtccgg agtcagagtc ccctatgctt cgaatcacag ctcccctacc tccagggccc	420
agcatggcag tgcccaccct agggccaggg gagatagcca gcactacacc ccccagcaga	480
gcctggacac caaccacaaga gggctcctgga gacatgggaa ggccgtgggt tgcagaggtt	540
gtgtcccagg gcgcggggat cgggatccag gggaccatca cctcctccac agcttcagga	600
gatgatgagg agaccaccac taccaccacc atcatcacca ccaccatcac cacagtccag	660
acaccaggcc cttgtagctg gaattttctca ggcccagagg gctctctgga ctcccctaca	720
gacctcagct cccccactga tgttggcctg gactgcttct tctacatctc tgtctaccct	780
ggctatggcg tggaaatcaa ggtccagaat atcagcctcc gggaagggga gacagtgact	840
gtggaaggcc tggggggggc cgaccactg cccctggcca accagtcttt cctgctgcgg	900
ggccaagtca tccgcagccc caccaccaa gcggccctga ggttccagag cctcccgcca	960
cggctggcc ctggcacctt ccatttccat taccaagcct atctcctgag ctgccacttt	1020
ccccgtcgtc cagcttatgg agatgtgact gtcaccagcc tccaccaggg gggtagtgcc	1080
cgcttccatt gtgccactgg ctaccagctg aagggcgcca ggcattctac ctgtctcaat	1140
gccaccagc ctttctggga ttcaaaggag cccgtctgca tcgctgcttg cggcggagtg	1200
atccgcaatg ccaccaccgg ccgcacgtc tctccaggct tccgggcaa ctacagcaac	1260
aacctcacct gtcactggct gcttgaggct cctgagggcc agcggctaca cctgcacttt	1320

# ES 2 741 936 T3

gagaagggttt cccctggcaga ggatgatgac aggcctcatca ttcgcaatgg ggacaacgtg 1380  
 gagggcccccac cagtgtatga ttcctatgag gtggaatacc tgcccatgga gggcctgctc 1440  
 agctctggca aacacttctt tgttgagctc agtactgaca gcagcggggc agctgcaggc 1500  
 atggccctgc gctatgaggc cttccagcag ggccattgct atgagccctt tgtcaaatac 1560  
 ggtaacttca gcagcagcac acccacctac cctgtgggta ccactgtgga gttcagctgc 1620  
 gaccctggct acaccctgga gcagggtcc atcatcatcg agtgtgttga cccccacgac 1680  
 ccccagtgga atgagacaga gccagcctgc cgagccgtgt gcagcgggga gatcacagac 1740  
 tcggctggcg tggctactctc tcccaactgg ccagagccct acggctcgtg gcaggattgt 1800  
 atctgggggtg tgcattgtga agaggacaag cgcattcatgc tggacatccg agtgcctgcg 1860  
 ataggccctg gtgatgtgct taccttctat gatggggatg acctgacggc ccgggttctg 1920  
 ggccagtact cagggccccc tagccacttc aagctcttta cctccatggc tgatgtcacc 1980  
 attcagttcc agtcggaccc cgggacctca gtgctgggct accagcaggg cttcgtcatc 2040  
 cacttctttg aggtgccccg caatgacaca tgtccggagc tgccctgagat ccccaatggc 2100  
 tggaagagcc catcgacgac tgagctagtg cagggcaccc tggctactta ccagtgtac 2160  
 cctggctacc aggtagtggg atccagtgtc ctcattgtgc agtgggacct aacttgaggt 2220  
 gaggaacctgc cctcatgcca gagggtgact tccctgccacg atcctggaga tgtggagcac 2280  
 agccgacgcc tcatatccag cccaagttt cccgtggggg ccaccgtgca atatctctgt 2340  
 gaccaggggt ttgtgctgat gggcagctcc atcctcacct gccatgatcg ccaggctggc 2400  
 agccccaagt ggagtgaccg gggccctaaa tgtctcctgg aacagctcaa gccatgccat 2460  
 ggtctcagtg cccctgagaa tgggtgccga agtcctgaga agcagctaca ccagcaggg 2520  
 gccaccatcc acttctctgt tgccctggc tatgtgtgta agggccaggc cagcatcaag 2580  
 tgtgtgcctg ggcacccctc gcattggagt gacccccac ccatctgtag ggctgcctct 2640  
 ctggatgggt tctacaacag tcgcagcctg gatgttgcca aggcacctgc tgctccagc 2700  
 accctggatg ctgccacat tgcagctgcc atcttcttgc cactggtggc gatggtgttg 2760  
 ttggtaggag gtgtatactt ctacttctcc aggcctcagg gaaaaagctc cctgcagctg 2820  
 ccccgccccc gccccgccc ctacaaccgc attaccatag agtcagcgtt tgacaatcca 2880  
 acttacgaga ctggatctct ttcctttgca ggagacgaga gaata 2925

<210> 6

<211> 975

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

# ES 2 741 936 T3

Glu Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Pro  
 20 25 30  
 Glu Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Lys  
 50 55 60  
 Gly Asp Glu Glu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro Pro  
 65 70 75 80  
 Ala Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn Gln Asp Ser  
 85 90 95  
 Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala Val Pro Thr  
 100 105 110  
 Gln Pro Gln Ser Lys Glu Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser Glu Ser Pro  
 115 120 125  
 Met Leu Arg Ile Thr Ala Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val  
 130 135 140  
 Pro Thr Leu Gly Pro Gly Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro Pro Ser Arg  
 145 150 155 160  
 Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp  
 165 170 175  
 Val Ala Glu Val Val Ser Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile Gln Gly Thr  
 180 185 190  
 Ile Thr Ser Ser Thr Ala Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr  
 195 200 205  
 Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr Pro Gly Pro  
 210 215 220  
 Cys Ser Trp Asn Phe Ser Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Thr  
 225 230 235 240  
 Asp Leu Ser Ser Pro Thr Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe Phe Tyr Ile  
 245 250 255  
 Ser Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Val Glu Ile Lys Val Gln Asn Ile Ser



# ES 2 741 936 T3

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

# ES 2 741 936 T3

Cys Tyr Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Thr Pro  
 515 520 525  
 Thr Tyr Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr  
 530 535 540  
 Thr Leu Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Pro His Asp  
 545 550 555 560  
 Pro Gln Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly  
 565 570 575  
 Glu Ile Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu  
 580 585 590  
 Pro Tyr Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu  
 595 600 605  
 Asp Lys Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Pro Gly  
 610 615 620  
 Asp Val Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu  
 625 630 635 640  
 Gly Gln Tyr Ser Gly Pro Arg Ser His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met  
 645 650 655  
 Ala Asp Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Val Leu  
 660 665 670  
 Gly Tyr Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn  
 675 680 685  
 Asp Thr Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Ser Pro  
 690 695 700  
 Ser Gln Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr  
 705 710 715 720  
 Pro Gly Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Val Leu Met Cys Gln Trp Asp  
 725 730 735  
 Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys  
 740 745 750  
 His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro  
 755 760 765

# ES 2 741 936 T3

```

Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe
 770                      775                      780

Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly
 785                      790                      795                      800

Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Leu
                      805                      810                      815

Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro
                      820                      825                      830

Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala
 835                      840                      845

Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly
 850                      855                      860

His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser
 865                      870                      875                      880

Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro
                      885                      890                      895

Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala Ala Ile Phe
 900                      905                      910

Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Phe Tyr
 915                      920                      925

Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro Arg Pro Arg
 930                      935                      940

Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro
 945                      950                      955                      960

Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile
                      965                      970                      975

```

<210> 7

<211> 994

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 7

# ES 2 741 936 T3

Met	Arg	Pro	Val	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Ser	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	1	5	10	15
Ala	His	Gly	Leu	Ser	Leu	Glu	Ala	Pro	Thr	Val	Gly	Lys	Gly	Gln	Ala	20	25	30	
Pro	Gly	Ile	Glu	Glu	Thr	Asp	Gly	Glu	Leu	Thr	Ala	Ala	Pro	Thr	Pro	35	40	45	
Glu	Gln	Pro	Glu	Arg	Gly	Val	His	Phe	Val	Thr	Thr	Ala	Pro	Thr	Leu	50	55	60	
Lys	Leu	Leu	Asn	His	His	Pro	Leu	Leu	Glu	Glu	Phe	Leu	Gln	Glu	Gly	65	70	75	80
Leu	Glu	Lys	Gly	Asp	Glu	Glu	Leu	Arg	Pro	Ala	Leu	Pro	Phe	Gln	Pro	85	90	95	
Asp	Pro	Pro	Ala	Pro	Phe	Thr	Pro	Ser	Pro	Leu	Pro	Arg	Leu	Ala	Asn	100	105	110	
Gln	Asp	Ser	Arg	Pro	Val	Phe	Thr	Ser	Pro	Thr	Pro	Ala	Met	Ala	Ala	115	120	125	
Val	Pro	Thr	Gln	Pro	Gln	Ser	Lys	Glu	Gly	Pro	Trp	Ser	Pro	Glu	Ser	130	135	140	
Glu	Ser	Pro	Met	Leu	Arg	Ile	Thr	Ala	Pro	Leu	Pro	Pro	Gly	Pro	Ser	145	150	155	160
Met	Ala	Val	Pro	Thr	Leu	Gly	Pro	Gly	Glu	Ile	Ala	Ser	Thr	Thr	Pro	165	170	175	
Pro	Ser	Arg	Ala	Trp	Thr	Pro	Thr	Gln	Glu	Gly	Pro	Gly	Asp	Met	Gly	180	185	190	
Arg	Pro	Trp	Val	Ala	Glu	Val	Val	Ser	Gln	Gly	Ala	Gly	Ile	Gly	Ile	195	200	205	
Gln	Gly	Thr	Ile	Thr	Ser	Ser	Thr	Ala	Ser	Gly	Asp	Asp	Glu	Glu	Thr	210	215	220	
Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Ile	Ile	Thr	Thr	Thr	Ile	Thr	Thr	Val	Gln	Thr	225	230	235	240
Pro	Gly	Pro	Cys	Ser	Trp	Asn	Phe	Ser	Gly	Pro	Glu	Gly	Ser	Leu	Asp	245	250	255	

# ES 2 741 936 T3

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

# ES 2 741 936 T3

500										505										510									
Ser	Ser	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Met	Ala	Leu	Arg	Tyr	Glu	Ala	Phe	Gln														
		515					520					525																	
Gln	Gly	His	Cys	Tyr	Glu	Pro	Phe	Val	Lys	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ser	Ser														
	530					535					540																		
Ser	Thr	Pro	Thr	Tyr	Pro	Val	Gly	Thr	Thr	Val	Glu	Phe	Ser	Cys	Asp														
545					550					555					560														
Pro	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu	Gln	Gly	Ser	Ile	Ile	Ile	Glu	Cys	Val	Asp														
				565					570					575															
Pro	His	Asp	Pro	Gln	Trp	Asn	Glu	Thr	Glu	Pro	Ala	Cys	Arg	Ala	Val														
			580					585					590																
Cys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Asn														
		595					600					605																	
Trp	Pro	Glu	Pro	Tyr	Gly	Arg	Gly	Gln	Asp	Cys	Ile	Trp	Gly	Val	His														
	610					615					620																		
Val	Glu	Glu	Asp	Lys	Arg	Ile	Met	Leu	Asp	Ile	Arg	Val	Leu	Arg	Ile														
625					630					635					640														
Gly	Pro	Gly	Asp	Val	Leu	Thr	Phe	Tyr	Asp	Gly	Asp	Asp	Leu	Thr	Ala														
				645					650					655															
Arg	Val	Leu	Gly	Gln	Tyr	Ser	Gly	Pro	Arg	Ser	His	Phe	Lys	Leu	Phe														
			660					665					670																
Thr	Ser	Met	Ala	Asp	Val	Thr	Ile	Gln	Phe	Gln	Ser	Asp	Pro	Gly	Thr														
		675					680					685																	
Ser	Val	Leu	Gly	Tyr	Gln	Gln	Gly	Phe	Val	Ile	His	Phe	Phe	Glu	Val														
	690					695					700																		
Pro	Arg	Asn	Asp	Thr	Cys	Pro	Glu	Leu	Pro	Glu	Ile	Pro	Asn	Gly	Trp														
705					710					715				720															
Lys	Ser	Pro	Ser	Gln	Pro	Glu	Leu	Val	His	Gly	Thr	Val	Val	Thr	Tyr														
				725					730					735															
Gln	Cys	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Gln	Val	Val	Gly	Ser	Ser	Val	Leu	Met	Cys														
			740					745					750																

# ES 2 741 936 T3

Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val  
755 760 765

Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile  
770 775 780

Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp  
785 790 795 800

Gln Gly Phe Val Leu Met Gly Ser Ser Ile Leu Thr Cys His Asp Arg  
805 810 815

Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu  
820 825 830

Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala  
835 840 845

Arg Ser Pro Glu Lys Gln Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe  
850 855 860

Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys  
865 870 875 880

Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg  
885 890 895

Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg Ser Leu Asp Val Ala  
900 905 910

Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala Ala His Ile Ala Ala  
915 920 925

Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val  
930 935 940

Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser Ser Leu Gln Leu Pro  
945 950 955 960

Arg Pro Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Ile Glu Ser Ala Phe  
965 970 975

Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu  
980 985 990

Arg Ile

<210> 8

<211> 3483

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 8

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttcccgg gtccactggt	60
gacggcgcg ctagatccct gagcctggag gcccacccg tggggaagg acaagcccca	120
ggcatcgagg agacagatgg cgagctgaca gcagccccc cacttgagca gccagaacga	180
ggcgtccact ttgtcacaac agccccacc ttgaagctgc tcaaccacca cccgctgctt	240
gaggaattcc tacaagaggg gctggaaaag ggagatgagg agttgaggcc agcactgccc	300
ttccagcctg acccacctgc acccttcacc ccaagtcccc tccccgcct ggccaaccag	360
gacagccgcc ctgtctttac cagccccact ccagccatgg ctgcggtacc cactcagccc	420
cagtccaagg agggaccctg gaggccggag tcagagtccc ctatgcttcg aatcacagct	480
cccctacctc cagggcccag catggcagtg cccaccctag gcccagggga gatagccagc	540
actacacccc ccagcagagc ctggacacca acccaagagg gtcctggaga catgggaagg	600
ccgtggggtt cagaggttgt gtcccagggc gcggggatcg ggatccaggg gaccatcacc	660
tcctccacag ctccaggaga tgatgaggag accaccacta ccaccaccat catcaccacc	720
accatcacca cagtccagac accaggccct ttagctgga atttctcagg cccagagggc	780
tctctggact cccctacaga cctcagctcc cccactgatg ttggcctgga ctgcttcttc	840
tacatctctg tctaccctgg ctatggcgtg gaaatcaagg tccagaatat cagcctccgg	900
gaaggggaga cagtgactgt ggaaggcctg ggggggccc acccactgcc cctggccaac	960
cagtctttcc tgctgcgggg ccaagtcac cgcagcccca cccaccaagg ggcctgagg	1020
ttccagagcc tcccgccacc ggctggccct ggcaccttc atttccatta ccaagcctat	1080
ctcctgagct gccactttcc ccgtcgtcca gcttatggag atgtgactgt caccagcctc	1140
caccagggg gtagtgccc cttccattgt gccactggct accagctgaa gggcgccagg	1200
catctcacct gtctcaatgc caccagccc ttctgggatt caaaggagcc cgtctgcac	1260
gctgcttgcg gcggagtgat ccgcaatgcc accaccggcc gcacgtctc tccaggcttc	1320
ccgggcaact acagcaacaa cctcacctgt cactggctgc ttgaggctcc tgagggccag	1380
cggtacacc tgcactttga gaaggtttcc ctggcagagg atgatgacag gctcatcatt	1440
cgcaatgggg acaacgtgga gggccacca gtgtatgatt cctatgaggt ggaatacctg	1500
cccattgagg gcctgctcag ctctggcaaa cacttctttg ttgagctcag tactgacagc	1560



# ES 2 741 936 T3

agcggggcag ctgcagggcat ggccctgcgc tatgaggcct tccagcaggg ccattgctat	1620
gagccctttg tcaaatacgg taacttcagc agcagcacac ccacctaccc tgtgggtacc	1680
actgtggagt tcagctgcga ccctggctac accctggagc agggctccat catcatcgag	1740
tgtgttgacc cccacgaccc ccagtggaaat gagacagagc cagcctgccg agccgtgtgc	1800
agcggggaga tcacagactc ggctggcgtg gtactctctc ccaactggcc agagccctac	1860
ggtcgtgggc aggattgtat ctggggtgtg catgtggaag aggacaagcg catcatgctg	1920
gacatccgag tgctgcgcat aggcctgggt gatgtgctta ccttctatga tggggatgac	1980
ctgacggccc gggttctggg ccagtactca gggcccgta gccacttcaa gctctttacc	2040
tccatggctg atgtcaccat tcagttccag tcggaccccg ggacctcagt gctgggctac	2100
cagcagggct tcgtcatcca cttctttgag gtgccccgca atgacacatg tccggagctg	2160
cctgagatcc ccaatggctg gaagagccca tcgcagcctg agctagtgcg cggcacctg	2220
gtcacttacc agtgctaccc tggctaccag gtagtgggat ccagtgtcct catgtgccag	2280
tgggacctaa cttggagtga ggacctgccc tcatgccaga ggggtgacttc ctgccacgat	2340
cctggagatg tggagcacag ccgacgcctc atatccagcc ccaagtctcc cgtgggggcc	2400
accgtgcaat atatctgtga ccagggtttt gtgctgatgg gcagctccat cctcacctgc	2460
catgatcgcc aggtctggcag ccccaagtgg agtgaccggg cccctaaatg tctcctggaa	2520
cagctcaagc catgccatgg tctcagtgcc cctgagaatg gtgcccgaag tcctgagaag	2580
cagctacacc cagcaggggc caccatccac ttctcgtgtg cccctggcta tgtgtgaag	2640
ggccaggcca gcatcaagtg tgtgcctggg caccctcgc attggagtga cccccaccc	2700
atctgtaggg ctgcctctct ggatgggttc tacaacagtc gcagcctgga tgttgccaag	2760
gcacctgctg cctccagcac cctggatgct gccacctg cgggccacag atctgtcgag	2820
tgccaccctg gcccagcacc acctgtggca ggacctcag tcttcctctt cccccaaaa	2880
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca cgtgcgtggg ggtggacgtg	2940
agccacgaag acccogaggt ccagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	3000
gccaagacaa agccacggga ggagcagttc aacagcacgt tccgtgtggg cagcgtcctc	3060
accgttgtgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa	3120
ggcctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca	3180
caggtgtaca ccctgcccc atccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	3240
tgctgtgtca aaggcttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	3300
ccggagaaca actacaagac cagcctccc atgctggact ccgacggctc cttcttctc	3360
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	3420
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	3480
tga	3483

- 5 <210> 9
- <211> 1160
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

# ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 9

```

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1          5          10          15

Gly Ser Thr Gly Asp Gly Ala Pro Gly Ser Leu Ser Leu Glu Ala Pro
          20          25          30

Thr Val Gly Lys Gly Gln Ala Pro Gly Ile Glu Glu Thr Asp Gly Glu
          35          40          45

Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Pro Glu Arg Gly Val His Phe
          50          55          60

Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu Asn His His Pro Leu Leu
65          70          75          80

Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Lys Gly Asp Glu Glu Leu Arg
          85          90          95

Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro Pro Ala Pro Phe Thr Pro Ser
          100          105          110

Pro Leu Pro Arg Leu Ala Asn Gln Asp Ser Arg Pro Val Phe Thr Ser
          115          120          125

Pro Thr Pro Ala Met Ala Ala Val Pro Thr Gln Pro Gln Ser Lys Glu
          130          135          140

Gly Pro Trp Ser Pro Glu Ser Glu Ser Pro Met Leu Arg Ile Thr Ala
145          150          155          160

Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val Pro Thr Leu Gly Pro Gly
          165          170          175

Glu Ile Ala Ser Thr Thr Pro Pro Ser Arg Ala Trp Thr Pro Thr Gln
          180          185          190

```

# ES 2 741 936 T3

Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp Val Ala Glu Val Val Ser  
 195 200 205  
 Gln Gly Ala Gly Ile Gly Ile Gln Gly Thr Ile Thr Ser Ser Thr Ala  
 210 215 220  
 Ser Gly Asp Asp Glu Glu Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr  
 225 230 235 240  
 Thr Ile Thr Thr Val Gln Thr Pro Gly Pro Cys Ser Trp Asn Phe Ser  
 245 250 255  
 Gly Pro Glu Gly Ser Leu Asp Ser Pro Thr Asp Leu Ser Ser Pro Thr  
 260 265 270  
 Asp Val Gly Leu Asp Cys Phe Phe Tyr Ile Ser Val Tyr Pro Gly Tyr  
 275 280 285  
 Gly Val Glu Ile Lys Val Gln Asn Ile Ser Leu Arg Glu Gly Glu Thr  
 290 295 300  
 Val Thr Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Asp Pro Leu Pro Leu Ala Asn  
 305 310 315 320  
 Gln Ser Phe Leu Leu Arg Gly Gln Val Ile Arg Ser Pro Thr His Gln  
 325 330 335  
 Ala Ala Leu Arg Phe Gln Ser Leu Pro Pro Pro Ala Gly Pro Gly Thr  
 340 345 350  
 Phe His Phe His Tyr Gln Ala Tyr Leu Leu Ser Cys His Phe Pro Arg  
 355 360 365  
 Arg Pro Ala Tyr Gly Asp Val Thr Val Thr Ser Leu His Pro Gly Gly  
 370 375 380  
 Ser Ala Arg Phe His Cys Ala Thr Gly Tyr Gln Leu Lys Gly Ala Arg  
 385 390 395 400  
 His Leu Thr Cys Leu Asn Ala Thr Gln Pro Phe Trp Asp Ser Lys Glu  
 405 410 415  
 Pro Val Cys Ile Ala Ala Cys Gly Gly Val Ile Arg Asn Ala Thr Thr  
 420 425 430  
 Gly Arg Ile Val Ser Pro Gly Phe Pro Gly Asn Tyr Ser Asn Asn Leu  
 435 440 445

ES 2 741 936 T3

Thr	Cys	His	Trp	Leu	Leu	Glu	Ala	Pro	Glu	Gly	Gln	Arg	Leu	His	Leu
450						455				460					
His	Phe	Glu	Lys	Val	Ser	Leu	Ala	Glu	Asp	Asp	Asp	Arg	Leu	Ile	Ile
465				470				475						480	
Arg	Asn	Gly	Asp	Asn	Val	Glu	Ala	Pro	Pro	Val	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Glu
				485				490						495	
Val	Glu	Tyr	Leu	Pro	Ile	Glu	Gly	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly	Lys	His	Phe
		500						505				510			
Phe	Val	Glu	Leu	Ser	Thr	Asp	Ser	Ser	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Met	Ala
		515				520						525			
Leu	Arg	Tyr	Glu	Ala	Phe	Gln	Gln	Gly	His	Cys	Tyr	Glu	Pro	Phe	Val
530						535				540					
Lys	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ser	Ser	Ser	Thr	Pro	Thr	Tyr	Pro	Val	Gly	Thr
545				550						555				560	
Thr	Val	Glu	Phe	Ser	Cys	Asp	Pro	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu	Gln	Gly	Ser
				565				570						575	
Ile	Ile	Ile	Glu	Cys	Val	Asp	Pro	His	Asp	Pro	Gln	Trp	Asn	Glu	Thr
		580						585				590			
Glu	Pro	Ala	Cys	Arg	Ala	Val	Cys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Asp	Ser	Ala
		595				600						605			
Gly	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Asn	Trp	Pro	Glu	Pro	Tyr	Gly	Arg	Gly	Gln
610						615				620					
Asp	Cys	Ile	Trp	Gly	Val	His	Val	Glu	Glu	Asp	Lys	Arg	Ile	Met	Leu
625				630						635				640	
Asp	Ile	Arg	Val	Leu	Arg	Ile	Gly	Pro	Gly	Asp	Val	Leu	Thr	Phe	Tyr
				645				650						655	
Asp	Gly	Asp	Asp	Leu	Thr	Ala	Arg	Val	Leu	Gly	Gln	Tyr	Ser	Gly	Pro
		660						665				670			
Arg	Ser	His	Phe	Lys	Leu	Phe	Thr	Ser	Met	Ala	Asp	Val	Thr	Ile	Gln
		675				680						685			
Phe	Gln	Ser	Asp	Pro	Gly	Thr	Ser	Val	Leu	Gly	Tyr	Gln	Gln	Gly	Phe

# ES 2 741 936 T3

690		695		700											
Val	Ile	His	Phe	Phe	Glu	Val	Pro	Arg	Asn	Asp	Thr	Cys	Pro	Glu	Leu
705					710					715					720
Pro	Glu	Ile	Pro	Asn	Gly	Trp	Lys	Ser	Pro	Ser	Gln	Pro	Glu	Leu	Val
				725					730					735	
His	Gly	Thr	Val	Val	Thr	Tyr	Gln	Cys	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Gln	Val	Val
			740					745					750		
Gly	Ser	Ser	Val	Leu	Met	Cys	Gln	Trp	Asp	Leu	Thr	Trp	Ser	Glu	Asp
		755					760					765			
Leu	Pro	Ser	Cys	Gln	Arg	Val	Thr	Ser	Cys	His	Asp	Pro	Gly	Asp	Val
	770					775					780				
Glu	His	Ser	Arg	Arg	Leu	Ile	Ser	Ser	Pro	Lys	Phe	Pro	Val	Gly	Ala
785					790					795					800
Thr	Val	Gln	Tyr	Ile	Cys	Asp	Gln	Gly	Phe	Val	Leu	Met	Gly	Ser	Ser
				805					810					815	
Ile	Leu	Thr	Cys	His	Asp	Arg	Gln	Ala	Gly	Ser	Pro	Lys	Trp	Ser	Asp
			820					825					830		
Arg	Ala	Pro	Lys	Cys	Leu	Leu	Glu	Gln	Leu	Lys	Pro	Cys	His	Gly	Leu
		835					840					845			
Ser	Ala	Pro	Glu	Asn	Gly	Ala	Arg	Ser	Pro	Glu	Lys	Gln	Leu	His	Pro
	850					855					860				
Ala	Gly	Ala	Thr	Ile	His	Phe	Ser	Cys	Ala	Pro	Gly	Tyr	Val	Leu	Lys
865				870					875					880	
Gly	Gln	Ala	Ser	Ile	Lys	Cys	Val	Pro	Gly	His	Pro	Ser	His	Trp	Ser
			885					890						895	
Asp	Pro	Pro	Pro	Ile	Cys	Arg	Ala	Ala	Ser	Leu	Asp	Gly	Phe	Tyr	Asn
			900				905						910		
Ser	Arg	Ser	Leu	Asp	Val	Ala	Lys	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	Ser	Thr	Leu
		915					920					925			
Asp	Ala	Ala	His	Leu	Ala	Gly	His	Arg	Ser	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys
	930					935					940				

# ES 2 741 936 T3

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
945 950 955 960

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
965 970 975

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
980 985 990

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
995 1000 1005

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val  
1010 1015 1020

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
1025 1030 1035

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
1040 1045 1050

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
1055 1060 1065

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
1070 1075 1080

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
1085 1090 1095

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp  
1100 1105 1110

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys  
1115 1120 1125

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
1130 1135 1140

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
1145 1150 1155

Pro Gly  
1160

<210> 10  
<211> 2919  
5 <212> ADN  
<213> Mua sp.  
  
<400> 10

# ES 2 741 936 T3

ctctcctcag aggtccgat cacgggggaa ggtcatgcc a gggcatcag ggagacggat	60
ggggagctga ccgcagcccc tacacctgag cagtcagacc gaggcgtcca cttcgtcacc	120
acagccccta ccctcaagct gctcaaccac caccacttc tggaagaatt tcttcaagag	180
gggctagaaa gagaggaagc gccgcagcct gcactgccct tccagccgga ctacacctaca	240
cactttactc caagccccct ccccgccctc accaaccagg acaaccgccc cgtctttacc	300
agtcogactc cagccgtggc tgcagcacc acccagcccc actccaggga gaaaccttgg	360
aacctagaat ccaaaccccc tgagctttct atcacatcgt cccttcctcc agggccgagt	420
atggcagtgc ccacactgct cccagaggac agaccagta ctacaccccc tagccaagca	480
tggactccaa ctcaggaggg tcttgagac atggacagac cttgggttcc agaggatcag	540
tctaagacca cagggttgg tgtcgaggga accattgcc cctccacagc ttcaggggat	600
gacgaagaga ccactaccac catcattacc actactgtca ccacagttca gccaccaggc	660
ccctgtagct ggaatttctc agggccagag ggctctctgg attccccac ggccccagc	720
tcacctctg atgttggcct ggactgtttc tactatatct ctgtctaccc tggatatgga	780
gtagagatca aggtggagaa catcagcctt caggaagggg agaccatcac cgtggagggc	840
ctggggggcc ccgatccact gcccttggct aaccagtcgt tctgtctgag gggccaggtc	900
atccgcagcc ccacccacca agcagccctg aggttccaga gcctcccgt acccgctggg	960
cctggcactt tccatttccg ctaccaagcc tatctcctga gctgccactt tccccgacgt	1020
ccagcgtatg gagatgtgac tgtcaccagt ctccaccag gaggcagcgc ccacttccat	1080
tgtgccactg gctaccagct caagggtgcc aggttctca cctgtctcaa tgccaccag	1140
cccttttggg attcccaaga gcctgtttgc attgctgctt gtggtggagt gattcggaat	1200
gccaccactg gccgcattgt ctctcctggc ttccgggga actacagcaa caacctcacc	1260
tgccactggg tgctagaggc tccagagagc cagcggctgc acctgcactt tgaaaaggtc	1320
tccctggcag aagacgacga caggctcatc atccgcaatg gaaataacgt ggaggccccg	1380
ccggtgtacg actcctatga ggtggaatac ctgccattg agggcctgct cagctctggc	1440
agacacttct tcgtggagtt cagtactgac agcagtggg cagctgcagg catggccctg	1500
cgctatgagg ccttccagca aggacattgc tatgagccct ttgtcaaata cggcaacttc	1560
agcagcagtg caccgtccta ccctgtgggt acaactgtgg agttcagctg tgacctggc	1620
tacaccctgg agcagggtc catcatcatc gaatgcgtcg acctccacga ccccagtg	1680
aatgagacag agccagcctg ccgagccgtg tgcagcggg agatcacaga ctctgcaggc	1740
gtggtgctct ctccaaactg gccggagcct tatggccgag ggcaggactg catctggggt	1800

# ES 2 741 936 T3

```

gtgcatgtgg aggaggacaa ggcacatcatg ctggacatcc gagtgctgcg cataggctct 1860
ggggatgtac tgaccttcta cgatggggat gacctcacag cccgggtcct gggccaatac 1920
tcagggcccc gtggccactt caagctcttt acctccatgg ccgatgtcac catccagttc 1980
cagtcagacc ctgggacctc ggcgctgggt taccagcaag gatttgtcat ccacttcttt 2040
gaggttcccc gcaacgacac atgtccagag ctacccgaga tccccaacgg ctggaagaac 2100
ccatcacagc ctgagctggt gcacggcacg gtggtcacct atcagtgcta ccctggttac 2160
caggtggtgg gatccagtat tctcatgtgc cagtgggacc taagctggag tgaggacctg 2220
ccttcacatg agagagtgc atcttgccat gaccagggg atgtggagca cagccgacgc 2280
ctcatatcca gcccgaagt tcccgtggga gcaactgtgc aatatgtctg tgaccagggt 2340
tttgtgctga cggggagtgc cattctcacc tgccatgatc ggcaagcagg cagtcccaag 2400
tgagtgaca gggcccccaa gtgtctcttg gaacaattca agcctgcca tggcctcagc 2460
ggcccgagga atggtgcccg cagccctgag aagcggcttc acccagcagg ggcaccatc 2520
cacttctcct gtgcccctgg ttatgtgctg aagggccagg ccagcatcaa atgcgtgcct 2580
ggacaccctc cgcattggag tgaccacca cccatctgta gggctgcctc tctggatggg 2640
ttctacaacg gccgtagcct ggatgttgcc aaggcacctg ccgcctccag tgccctggac 2700
gctgctcacc tggctgctgc catcttcta ccatgggtgg ccatggtgtt gctggtggga 2760
ggagtgtacc tctatttttc cagattccag gggaaaagtc ccctgcaact tccccgaact 2820
catcctcgcc cctataaccg catcacgga gagtcagcat ttgacaatcc aacttatgag 2880
actggatctc tttcctttgc aggagacgag agaatatga 2919

```

<210> 11

<211> 972

5 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 11

```

Leu Ser Ser Glu Ala Pro Ile Thr Gly Glu Gly His Ala Thr Gly Ile
1           5           10           15

```

```

Arg Glu Thr Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Ser
20           25           30

```

```

Asp Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu
35           40           45

```

```

Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Arg
50           55           60

```

```

Glu Glu Ala Pro Gln Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Ser Pro Thr
65           70           75           80

```

10



# ES 2 741 936 T3

His	Phe	Thr	Pro	Ser	Pro	Leu	Pro	Arg	Leu	Thr	Asn	Gln	Asp	Asn	Arg	85	90	95
Pro	Val	Phe	Thr	Ser	Pro	Thr	Pro	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Pro	Thr	Gln	100	105	110
Pro	His	Ser	Arg	Glu	Lys	Pro	Trp	Asn	Leu	Glu	Ser	Lys	Pro	Pro	Glu	115	120	125
Leu	Ser	Ile	Thr	Ser	Ser	Leu	Pro	Pro	Gly	Pro	Ser	Met	Ala	Val	Pro	130	135	140
Thr	Leu	Leu	Pro	Glu	Asp	Arg	Pro	Ser	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Gln	Ala	145	150	155
Trp	Thr	Pro	Thr	Gln	Glu	Gly	Pro	Gly	Asp	Met	Asp	Arg	Pro	Trp	Val	165	170	175
Pro	Glu	Val	Met	Ser	Lys	Thr	Thr	Gly	Leu	Gly	Val	Glu	Gly	Thr	Ile	180	185	190
Ala	Thr	Ser	Thr	Ala	Ser	Gly	Asp	Asp	Glu	Glu	Thr	Thr	Thr	Thr	Ile	195	200	205
Ile	Thr	Thr	Thr	Val	Thr	Thr	Val	Gln	Pro	Pro	Gly	Pro	Cys	Ser	Trp	210	215	220
Asn	Phe	Ser	Gly	Pro	Glu	Gly	Ser	Leu	Asp	Ser	Pro	Thr	Ala	Pro	Ser	225	230	235
Ser	Pro	Ser	Asp	Val	Gly	Leu	Asp	Cys	Phe	Tyr	Tyr	Ile	Ser	Val	Tyr	245	250	255
Pro	Gly	Tyr	Gly	Val	Glu	Ile	Lys	Val	Glu	Asn	Ile	Ser	Leu	Gln	Glu	260	265	270
Gly	Glu	Thr	Ile	Thr	Val	Glu	Gly	Leu	Gly	Gly	Pro	Asp	Pro	Leu	Pro	275	280	285
Leu	Ala	Asn	Gln	Ser	Phe	Leu	Leu	Arg	Gly	Gln	Val	Ile	Arg	Ser	Pro	290	295	300
Thr	His	Gln	Ala	Ala	Leu	Arg	Phe	Gln	Ser	Leu	Pro	Leu	Pro	Ala	Gly	305	310	315
Pro	Gly	Thr	Phe	His	Phe	Arg	Tyr	Gln	Ala	Tyr	Leu	Leu	Ser	Cys	His			

ES 2 741 936 T3

325										330					335				
Phe	Pro	Arg	Arg	Pro	Ala	Tyr	Gly	Asp	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Leu	His				
			340					345					350						
Pro	Gly	Gly	Ser	Ala	His	Phe	His	Cys	Ala	Thr	Gly	Tyr	Gln	Leu	Lys				
		355					360					365							
Gly	Ala	Arg	Phe	Leu	Thr	Cys	Leu	Asn	Ala	Thr	Gln	Pro	Phe	Trp	Asp				
	370					375					380								
Ser	Gln	Glu	Pro	Val	Cys	Ile	Ala	Ala	Cys	Gly	Gly	Val	Ile	Arg	Asn				
385					390					395					400				
Ala	Thr	Thr	Gly	Arg	Ile	Val	Ser	Pro	Gly	Phe	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser				
				405					410					415					
Asn	Asn	Leu	Thr	Cys	His	Trp	Leu	Leu	Glu	Ala	Pro	Glu	Ser	Gln	Arg				
			420					425					430						
Leu	His	Leu	His	Phe	Glu	Lys	Val	Ser	Leu	Ala	Glu	Asp	Asp	Asp	Arg				
		435					440					445							
Leu	Ile	Ile	Arg	Asn	Gly	Asn	Asn	Val	Glu	Ala	Pro	Pro	Val	Tyr	Asp				
	450					455					460								
Ser	Tyr	Glu	Val	Glu	Tyr	Leu	Pro	Ile	Glu	Gly	Leu	Leu	Ser	Ser	Gly				
465					470					475					480				
Arg	His	Phe	Phe	Val	Glu	Phe	Ser	Thr	Asp	Ser	Ser	Gly	Ala	Ala	Ala				
				485					490					495					
Gly	Met	Ala	Leu	Arg	Tyr	Glu	Ala	Phe	Gln	Gln	Gly	His	Cys	Tyr	Glu				
			500					505					510						
Pro	Phe	Val	Lys	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ser	Ser	Ser	Ala	Pro	Ser	Tyr	Pro				
		515					520					525							
Val	Gly	Thr	Thr	Val	Glu	Phe	Ser	Cys	Asp	Pro	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu				
	530					535					540								
Gln	Gly	Ser	Ile	Ile	Ile	Glu	Cys	Val	Asp	Leu	His	Asp	Pro	Gln	Trp				
545					550					555					560				
Asn	Glu	Thr	Glu	Pro	Ala	Cys	Arg	Ala	Val	Cys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr				
				565					570					575					

# ES 2 741 936 T3

Asp	Ser	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Asn	Trp	Pro	Glu	Pro	Tyr	Gly	580	585	590	
Arg	Gly	Gln	Asp	Cys	Ile	Trp	Gly	Val	His	Val	Glu	Glu	Asp	Lys	Arg	595	600	605	
Ile	Met	Leu	Asp	Ile	Arg	Val	Leu	Arg	Ile	Gly	Ser	Gly	Asp	Val	Leu	610	615	620	
Thr	Phe	Tyr	Asp	Gly	Asp	Asp	Leu	Thr	Ala	Arg	Val	Leu	Gly	Gln	Tyr	625	630	635	640
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	His	Phe	Lys	Leu	Phe	Thr	Ser	Met	Ala	Asp	Val	645	650	655	
Thr	Ile	Gln	Phe	Gln	Ser	Asp	Pro	Gly	Thr	Ser	Ala	Leu	Gly	Tyr	Gln	660	665	670	
Gln	Gly	Phe	Val	Ile	His	Phe	Phe	Glu	Val	Pro	Arg	Asn	Asp	Thr	Cys	675	680	685	
Pro	Glu	Leu	Pro	Glu	Ile	Pro	Asn	Gly	Trp	Lys	Asn	Pro	Ser	Gln	Pro	690	695	700	
Glu	Leu	Val	His	Gly	Thr	Val	Val	Thr	Tyr	Gln	Cys	Tyr	Pro	Gly	Tyr	705	710	715	720
Gln	Val	Val	Gly	Ser	Ser	Ile	Leu	Met	Cys	Gln	Trp	Asp	Leu	Ser	Trp	725	730	735	
Ser	Glu	Asp	Leu	Pro	Ser	Cys	Gln	Arg	Val	Thr	Ser	Cys	His	Asp	Pro	740	745	750	
Gly	Asp	Val	Glu	His	Ser	Arg	Arg	Leu	Ile	Ser	Ser	Pro	Lys	Phe	Pro	755	760	765	
Val	Gly	Ala	Thr	Val	Gln	Tyr	Val	Cys	Asp	Gln	Gly	Phe	Val	Leu	Thr	770	775	780	
Gly	Ser	Ala	Ile	Leu	Thr	Cys	His	Asp	Arg	Gln	Ala	Gly	Ser	Pro	Lys	785	790	795	800
Trp	Ser	Asp	Arg	Ala	Pro	Lys	Cys	Leu	Leu	Glu	Gln	Phe	Lys	Pro	Cys	805	810	815	
His	Gly	Leu	Ser	Ala	Pro	Glu	Asn	Gly	Ala	Arg	Ser	Pro	Glu	Lys	Arg	820	825	830	

# ES 2 741 936 T3

Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly Tyr  
835 840 845

Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro Ser  
850 855 860

His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser Leu Asp Gly  
865 870 875 880

Phe Tyr Asn Gly Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Ala Ser  
885 890 895

Ser Ala Leu Asp Ala Ala His Leu Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro Leu  
900 905 910

Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Leu Tyr Phe Ser Arg  
915 920 925

Phe Gln Gly Lys Ser Pro Leu Gln Leu Pro Arg Thr His Pro Arg Pro  
930 935 940

Tyr Asn Arg Ile Thr Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr Glu  
945 950 955 960

Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile  
965 970

<210> 12

<211> 2919

5 <212> ADN

<213> Rattus sp.

<400> 12

ctctcctcag aggcctccaat cacgggggaa ggtcaagcca cgggcatcag ggagatggat	60
ggggagctga cgcagcccc tacacctgag cagtcagacc gaggcgtcca cttcgtcacc	120
acagccccta ccctcaagct actcaaccac caccacttc tggaggaatt tcttcaagag	180
gggctagaag ggagagagga agctccgagg ccggcactgc cttccagcc agactcacct	240
acacccttta ctccaagccc cttccccgc ctcaccaacc aggacaaccg cctgtcttt	300
accagtccga cgccagctgt agctgcggca cccacgcagc cccactccag aaagaaaccc	360
tggaaccag agtcagagcc cccggagctt tacatcacat ctcccctccc tccagggccg	420
agtatggcag tgcccacact gcacccagag gacagacca gactacacc cccagccaa	480
gcatggactc caaccagga gggtcctgga gacatgggca gaccttgggt tccagagatc	540
atgtctaaga ccacagggct tggatatcag gggaccattg ccacctccac agcttcaggg	600

10

# ES 2 741 936 T3

gatgacgaag agaccaccac caccaccatc attaccaccg tcaccacaat tcagccacca	660
ggccccctgta gctggaattt ctcaggcccc gagggctctc tggattcccc tgcgggtcccc	720
agcgtccctt ctgatgttgg cctggactgt ctctactaca tctctgtcta ccctggatat	780
ggagtcgaga tcaagggtgaa gaacatcagc cttcaggaag gagagaccat aaccgtggag	840
ggcctggggg ggcctgaccc actgcccttg gctaaccagt ctttctgtct gaggggccag	900
gtcatccgca gccccaccca ccaggcagcc gtgaggttcc aaagccttcc acttcccgtc	960
ggacctggta ctttccattt ccactaccaa gccatctctc tgagctgcca ctttctctcg	1020
cgtccagctt atggagatgt gactgtcacc agcctccacc caggaggcag cgcctccttc	1080
cactgtgcca ctggctacca gctaaagggt gccaggttcc tcacctgtct caatgccacc	1140
cagccctttt gggattccca agagcctgtc tgcattgtct cttgtggagg agtgattcgg	1200
aatgccacca ctggccgcat tgtctctcct ggctttcccg ggaactacag caacaacctc	1260
acctgccact ggctgctaga agcccccgag agccagcggc tgcacctgca ctttgaaaag	1320
gtctccctgg cagaagatga cgacaggctc atcatccgta acgggaataa cgtggaggcc	1380
ccgccagtgt atgactccta tgagggtgag tacctgcccc ttgagggcct gctcagttct	1440
ggcagacact tcttcgtgga gttcagtaact gacagcagcg gggcagccgc aggcattggca	1500
ctgcgctatg aggccttcca gcaaggacat tgcctatgag cctttgtcaa atacggtaac	1560
ttcagcagca gcgcaccgtc ctacctgtg ggtacgactg tggagttcag ctgtgacctt	1620
ggctacaccc tggagcaggg ttccatcatc atcgaatgcg tcgacctccg tgacccccag	1680
tggaatgaga cagaaccagc ctgccgagcc gtgtgcagcg gggagatcac agactctgca	1740
ggcgtgggtc tctctccaaa ctggccggag ccttatggcc gagggcagga ctgcatctgg	1800
ggtgtgcatg tggaggagga caagcgcatc atgctggaca tccgagtgtc gcgcataggc	1860
tctggggatg tactgacctt ctacgatggg gatgacctga cagcccggtt cctgggcccc	1920
tactcagggc cccgtggcca cttcaagctc tttaacctca tggctgatgt caccattcag	1980
ttcagtcag acctggggac gtccggcgtg ggttaccagc aaggatttgt catccacttc	2040
tttgagggtc cccgcaatga cacatgtcca gagcttcccg agatccccaa cggctggaag	2100
aacctatcac agcctgagct ggtgcatggc acggtggtca cctatcagtg ctaccccggt	2160
taccaggtgg tgggatccag tattctcatg tgccagtggg acctgagctg gagtaggac	2220
ctgccctcat gccagagagt gacatcctgc catgaccagc gggatgtgga gcacagccga	2280
cgcctcatat ccagcctcaa gtttctgtg ggagcaactg tgcagtatat ctgtgaccag	2340
ggttttgtgc tcacgggtag cgccatcctt acttgccatg atcgtcaagc gggcagtcct	2400
aagtggagtg acagggcccc caagtgtctc ttggaacagt tcaaaccatg tcatggcctc	2460
agtgcacctg agaatggtgc ccgcagccct gagaagaggc tccaccacgc aggggccacc	2520

# ES 2 741 936 T3

```

attcaattct cctgtgcccc tggttatgtg ctgaagggcc aggccagcat caaatgcgtg      2580
cctggacacc cctcacattg gaggatccct ccacccatct gtagggctgc ttctctggat      2640
gggttctaca acggccgtag cctggatggt gccaaaggcac ctgccacctc cagtgccttg      2700
gatgctgccc acatggcagc tgccatcttt ctaccattgg tggccatggt gttgctggtg      2760
ggaggagtgt acctctatct ctccagactc cagggaaaaa gtcctctgca gcttcccggg      2820
actcatcttc gccctataa ccgtatcacg gttaggtcag catttgacaa tccaacttat      2880
gagaccggat ctctttcctt tgcaggagac gagagaata      2919

```

<210> 13

<211> 973

5 <212> PRT

<213> Rattus sp.

<400> 13

```

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

Arg Glu Met Asp Gly Glu Leu Thr Ala Ala Pro Thr Pro Glu Gln Ser
20        25        30

Asp Arg Gly Val His Phe Val Thr Thr Ala Pro Thr Leu Lys Leu Leu
35        40        45

Asn His His Pro Leu Leu Glu Glu Phe Leu Gln Glu Gly Leu Glu Gly
50        55        60

Arg Glu Glu Ala Pro Arg Pro Ala Leu Pro Phe Gln Pro Asp Ser Pro
65        70        75        80

Thr Pro Phe Thr Pro Ser Pro Leu Pro Arg Leu Thr Asn Gln Asp Asn
85        90        95

Arg Pro Val Phe Thr Ser Pro Thr Pro Ala Val Ala Ala Ala Pro Thr
100       105       110

Gln Pro His Ser Arg Lys Lys Pro Trp Asn Pro Glu Ser Glu Pro Pro
115       120       125

Glu Leu Tyr Ile Thr Ser Pro Leu Pro Pro Gly Pro Ser Met Ala Val
130       135       140

Pro Thr Leu His Pro Glu Asp Arg Pro Ser Thr Thr Pro Pro Ser Gln
145       150       155       160

Ala Trp Thr Pro Thr Gln Glu Gly Pro Gly Asp Met Gly Arg Pro Trp

```

10

ES 2 741 936 T3

165										170					175				
Val	Pro	Glu	Ile	Met	Ser	Lys	Thr	Thr	Gly	Leu	Gly	Ile	Glu	Gly	Thr				
			180					185					190						
Ile	Ala	Thr	Ser	Thr	Ala	Ser	Gly	Asp	Asp	Glu	Glu	Thr	Thr	Thr	Thr				
		195					200					205							
Thr	Ile	Ile	Thr	Thr	Val	Thr	Thr	Ile	Gln	Pro	Pro	Gly	Pro	Cys	Ser				
		210				215					220								
Trp	Asn	Phe	Ser	Gly	Pro	Glu	Gly	Ser	Leu	Asp	Ser	Pro	Ala	Val	Pro				
225					230					235					240				
Ser	Val	Pro	Ser	Asp	Val	Gly	Leu	Asp	Cys	Leu	Tyr	Tyr	Ile	Ser	Val				
				245					250					255					
Tyr	Pro	Gly	Tyr	Gly	Val	Glu	Ile	Lys	Val	Lys	Asn	Ile	Ser	Leu	Gln				
			260					265					270						
Glu	Gly	Glu	Thr	Ile	Thr	Val	Glu	Gly	Leu	Gly	Gly	Pro	Asp	Pro	Leu				
		275					280					285							
Pro	Leu	Ala	Asn	Gln	Ser	Phe	Leu	Leu	Arg	Gly	Gln	Val	Ile	Arg	Ser				
		290				295					300								
Pro	Thr	His	Gln	Ala	Ala	Val	Arg	Phe	Gln	Ser	Leu	Pro	Leu	Pro	Ala				
305					310					315					320				
Gly	Pro	Gly	Thr	Phe	His	Phe	His	Tyr	Gln	Ala	Tyr	Leu	Leu	Ser	Cys				
				325					330					335					
His	Phe	Pro	Arg	Arg	Pro	Ala	Tyr	Gly	Asp	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Leu				
			340					345					350						
His	Pro	Gly	Gly	Ser	Ala	Arg	Phe	His	Cys	Ala	Thr	Gly	Tyr	Gln	Leu				
		355					360					365							
Lys	Gly	Ala	Arg	Phe	Leu	Thr	Cys	Leu	Asn	Ala	Thr	Gln	Pro	Phe	Trp				
		370				375						380							
Asp	Ser	Gln	Glu	Pro	Val	Cys	Ile	Ala	Ala	Cys	Gly	Gly	Val	Ile	Arg				
385					390					395					400				
Asn	Ala	Thr	Thr	Gly	Arg	Ile	Val	Ser	Pro	Gly	Phe	Pro	Gly	Asn	Tyr				
				405					410					415					

# ES 2 741 936 T3

Ser Asn Asn Leu Thr Cys His Trp Leu Leu Glu Ala Pro Glu Ser Gln  
 420 425 430  
 Arg Leu His Leu His Phe Glu Lys Val Ser Leu Ala Glu Asp Asp Asp  
 435 440 445  
 Arg Leu Ile Ile Arg Asn Gly Asn Asn Val Glu Ala Pro Pro Val Tyr  
 450 455 460  
 Asp Ser Tyr Glu Val Glu Tyr Leu Pro Ile Glu Gly Leu Leu Ser Ser  
 465 470 475 480  
 Gly Arg His Phe Phe Val Glu Phe Ser Thr Asp Ser Ser Gly Ala Ala  
 485 490 495  
 Ala Gly Met Ala Leu Arg Tyr Glu Ala Phe Gln Gln Gly His Cys Tyr  
 500 505 510  
 Glu Pro Phe Val Lys Tyr Gly Asn Phe Ser Ser Ser Ala Pro Ser Tyr  
 515 520 525  
 Pro Val Gly Thr Thr Val Glu Phe Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Leu  
 530 535 540  
 Glu Gln Gly Ser Ile Ile Ile Glu Cys Val Asp Leu Arg Asp Pro Gln  
 545 550 555 560  
 Trp Asn Glu Thr Glu Pro Ala Cys Arg Ala Val Cys Ser Gly Glu Ile  
 565 570 575  
 Thr Asp Ser Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn Trp Pro Glu Pro Tyr  
 580 585 590  
 Gly Arg Gly Gln Asp Cys Ile Trp Gly Val His Val Glu Glu Asp Lys  
 595 600 605  
 Arg Ile Met Leu Asp Ile Arg Val Leu Arg Ile Gly Ser Gly Asp Val  
 610 615 620  
 Leu Thr Phe Tyr Asp Gly Asp Asp Leu Thr Ala Arg Val Leu Gly Gln  
 625 630 635 640  
 Tyr Ser Gly Pro Arg Gly His Phe Lys Leu Phe Thr Ser Met Ala Asp  
 645 650 655  
 Val Thr Ile Gln Phe Gln Ser Asp Pro Gly Thr Ser Ala Leu Gly Tyr  
 660 665 670



# ES 2 741 936 T3

Gln Gln Gly Phe Val Ile His Phe Phe Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr  
 675 680 685  
 Cys Pro Glu Leu Pro Glu Ile Pro Asn Gly Trp Lys Asn Pro Ser Gln  
 690 695 700  
 Pro Glu Leu Val His Gly Thr Val Val Thr Tyr Gln Cys Tyr Pro Gly  
 705 710 715 720  
 Tyr Gln Val Val Gly Ser Ser Ile Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Ser  
 725 730 735  
 Trp Ser Glu Asp Leu Pro Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp  
 740 745 750  
 Pro Gly Asp Val Glu His Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Leu Lys Phe  
 755 760 765  
 Pro Val Gly Ala Thr Val Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu  
 770 775 780  
 Thr Gly Ser Ala Ile Leu Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro  
 785 790 795 800  
 Lys Trp Ser Asp Arg Ala Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Phe Lys Pro  
 805 810 815  
 Cys His Gly Leu Ser Ala Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys  
 820 825 830  
 Arg Leu His Pro Ala Gly Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly  
 835 840 845  
 Tyr Val Leu Lys Gly Gln Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro  
 850 855 860  
 Ser His Trp Ser Asp Pro Pro Pro Ile Cys Arg Ala Ala Ser Leu Asp  
 865 870 875 880  
 Gly Phe Tyr Asn Gly Arg Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Thr  
 885 890 895  
 Ser Ser Ala Leu Asp Ala Ala His Met Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro  
 900 905 910  
 Leu Val Ala Met Val Leu Leu Val Gly Gly Val Tyr Leu Tyr Phe Ser  
 915 920 925  
 Arg Leu Gln Gly Lys Ser Pro Leu Gln Leu Pro Gly Thr His Pro Arg  
 930 935 940  
 Pro Tyr Asn Arg Ile Thr Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr  
 945 950 955 960  
 Glu Thr Gly Ser Leu Ser Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile  
 965 970

# ES 2 741 936 T3

<210> 14

<211> 2997

<212> ADN

5 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 14

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccactggt	60
gacggcgcg cactcagcag cgaagctccc acaatgggca agggacaggc ccccgaatt	120
gaagaaaccg atggcgaaact caccgctgcc cctaccctg agcaaccgga aaggggagt	180
cactttgtga ccaccgctcc caccctgaag ctgctcaatc accaccctc cctggaggag	240
tttctgcagg aaggcctgga aaaaggcgac gaggaactca gacctgccct gcccttcaa	300
cccgaccctc ctaccctctt tacacctagc cctctcccta gactggccaa ccaagactcc	360
agacctgtgt tcaccagccc tacacctgct acagctgccg tcctaccca acctcaatcc	420
aaggagggac cttggagcct cgagagcgag cctcccgctg tgagaatcac agctcctctc	480
cctcctggcc cttccatggc tgtccccaca ctcgacactg gcgaaaggcc cagcacaaca	540
ccccctcca gagcctggac ccctacacaa gaaggccctg gcgacatggg aaggccttgg	600
gtccctgaag tegttagcca aggcgcgggc atcggaatcc aggggaaccat cgccagctcc	660
acagccagcg gagacgatga ggaacaacc accacaacca ccatcatcac caccacaatc	720
acaacagtcc agacccccgg cccttgcagc tggaattttt ccggccctga gggatccctg	780
gattccccca cagatctgtc ctcccctcct gacgtgggcc tcgactgttt cttctatatc	840
tccgtgtatc ctggctacgg cgtcgaaatc aaagtccaga acatctccct gagggagggc	900
gaaacagtca ccgtggaagg actggcgga cccgctcctc tgcctctcgc caaccaatcc	960
ttcctcctca ggggccaaagt gattagatcc ccacacatc aagctgctct caggttccaa	1020
agcctccctc ccccgctgg acccggaacc ttctacttcc actaccaagc ctatctcctc	1080
agctgccatt tccccacag gcccgcttat ggagatgtca cagtcacctc cctgcatcct	1140
ggcggtccg ctagattcca ctgcgtacc ggataccaac tcaagggcgc caggcatctg	1200
acatgtctca atgtaccca gcccttctgg gacagcaagg agcccgctct cattgccgct	1260
tgcgaggggc tcatcagaaa tgccaccacc ggcagaatcg tgagccccgg cttccctggc	1320

# ES 2 741 936 T3

aactactcca acaacctgac atgccactgg ctgctggaag ctcttgaggg ccagagactg	1380
catctgcact togagaaggt cagcctggcc gaagatgacg acagactcat catcaggaac	1440
ggcgacaacg tggaggctcc ccccgcttat gattcctacg aggtcgagta cctccccatc	1500
gagggactgc tgtcctccgg caagcatttt ttctgtggagc tgtccacaga ttccagcgga	1560
gctgcgcgcg gaatggctct caggtacgag gctttccaac agggccactg ttacgagccc	1620
tttgtgaagt acggcaactt ctccagctcc gctcctacct acccgcgcgg cacaaccgtc	1680
gaatttagct gcgaccctgg atacacactc gagcaaggct ccatcatcat cgagtgtgtc	1740
gacccccacg acccccaatg gaacgagaca gagccgcct gtagggcgcg gtgtagcgga	1800
gagattaccg actccgcgcg agtgggtgctc tcccctaatt ggcctgaacc ctacggcaga	1860
ggacaagatt gtatttgggg cgtccatgtc gaggaggaca agaggattat gctcgacgtg	1920
aggtgtctga ggattggacc tggcgacgtg ctcacattct atgacggcga cgatctcacc	1980
gccagagtcc tgggacaata ctccggccct cacagccact tcaagctgtt caccagcatg	2040
gctgacgtga ccatccagtt ccagtcgat cctggaacat ccgtgctggg ataccagcag	2100
ggcttcgtca tccacttctt cgaggtcccc aggaacgaca cctgccccga actgcccgag	2160
attcccaacg gctggaaatc cccctcccaa cctgatctcg tgcacggcac cgtcgtcacc	2220
taccaatgct accctggata ccaagtgcgc ggcagcagcg tgctgatgtg ccaatgggac	2280
ctcacctgga gcgaggatct gccctcctgc cagagagtca cctcctgccg cgatcccggc	2340
gatgtggaac actccaggag gctgattagc tcccccaagt tccctgtcgg agccaccgtg	2400
caatacatct gcgaccaggg ctttgtgctg accggaacca gcacccctcac atgccacgac	2460
aggcaagctg gatcccccaa gtggtccgat agggccccc aatgcctcct ggaacagctg	2520
aagccttgtc atggcctcag cgctcctgaa aacggcgcta ggagccccga aaagaggctc	2580
caccctgccg gagccaccat ccacttttcc tgtgcccccg gatacgtgct gaagggccag	2640
gcctccatta agtgcgtgcc cggacatcct tccactggt ccgaccccc tcccatctgt	2700
aaagcgcct ccctggacgg attctataac agcagaagcc tggacgtcgc taaggcccct	2760
gctgcttcct ccaccctgga tgctgctcac atcgtgctg ccatctttct gccctcgtc	2820
gccatggtgc tgctggtggg aggcgtctac ttctacttct ccaggctgca gggaaagagc	2880
tccctgcaac tgcctaggac aagacccagg ccctacaata ggatcacagt cgagagcgcc	2940
ttcgacaacc ccacatacga gacaggatcc ctgagctttg ccggagacga gagaatt	2997

<210> 15

<211> 999

5 <212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 15

# ES 2 741 936 T3

Met	Glu	Thr	Asp	Thr	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Pro	1	5	10	15
Gly	Ser	Thr	Gly	Asp	Gly	Ala	Pro	Leu	Ser	Ser	Glu	Ala	Pro	Thr	Met	20	25	30	
Gly	Lys	Gly	Gln	Ala	Pro	Gly	Ile	Glu	Glu	Thr	Asp	Gly	Glu	Leu	Thr	35	40	45	
Ala	Ala	Pro	Thr	Pro	Glu	Gln	Pro	Glu	Arg	Gly	Val	His	Phe	Val	Thr	50	55	60	
Thr	Ala	Pro	Thr	Leu	Lys	Leu	Leu	Asn	His	His	Pro	Leu	Leu	Glu	Glu	65	70	75	80
Phe	Leu	Gln	Glu	Gly	Leu	Glu	Lys	Gly	Asp	Glu	Glu	Leu	Arg	Pro	Ala	85	90	95	
Leu	Pro	Phe	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Thr	Pro	Phe	Thr	Pro	Ser	Pro	Leu	100	105	110	
Pro	Arg	Leu	Ala	Asn	Gln	Asp	Ser	Arg	Pro	Val	Phe	Thr	Ser	Pro	Thr	115	120	125	
Pro	Ala	Thr	Ala	Ala	Val	Pro	Thr	Gln	Pro	Gln	Ser	Lys	Glu	Gly	Pro	130	135	140	
Trp	Ser	Leu	Glu	Ser	Glu	Pro	Pro	Val	Leu	Arg	Ile	Thr	Ala	Pro	Leu	145	150	155	160
Pro	Pro	Gly	Pro	Ser	Met	Ala	Val	Pro	Thr	Leu	Gly	Pro	Gly	Glu	Arg	165	170	175	
Pro	Ser	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Arg	Ala	Trp	Thr	Pro	Thr	Gln	Glu	Gly	180	185	190	
Pro	Gly	Asp	Met	Gly	Arg	Pro	Trp	Val	Pro	Glu	Val	Val	Ser	Gln	Gly	195	200	205	
Ala	Gly	Ile	Gly	Ile	Gln	Gly	Thr	Ile	Ala	Ser	Ser	Thr	Ala	Ser	Gly	210	215	220	
Asp	Asp	Glu	Glu	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Ile	Ile	Thr	Thr	Thr	Ile	225	230	235	240
Thr	Thr	Val	Gln	Thr	Pro	Gly	Pro	Cys	Ser	Trp	Asn	Phe	Ser	Gly	Pro	245	250	255	

# ES 2 741 936 T3

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

ES 2 741 936 T3

500							505					510				
Glu	Leu	Ser	Thr	Asp	Ser	Ser	Gly	Ala	Ala	Ala	Gly	Met	Ala	Leu	Arg	
		515					520					525				
Tyr	Glu	Ala	Phe	Gln	Gln	Gly	His	Cys	Tyr	Glu	Pro	Phe	Val	Lys	Tyr	
	530					535					540					
Gly	Asn	Phe	Ser	Ser	Ser	Ala	Pro	Thr	Tyr	Pro	Val	Gly	Thr	Thr	Val	
545					550					555					560	
Glu	Phe	Ser	Cys	Asp	Pro	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu	Gln	Gly	Ser	Ile	Ile	
				565					570					575		
Ile	Glu	Cys	Val	Asp	Pro	His	Asp	Pro	Gln	Trp	Asn	Glu	Thr	Glu	Pro	
			580					585					590			
Ala	Cys	Arg	Ala	Val	Cys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Val	
		595					600					605				
Val	Leu	Ser	Pro	Asn	Trp	Pro	Glu	Pro	Tyr	Gly	Arg	Gly	Gln	Asp	Cys	
	610					615					620					
Ile	Trp	Gly	Val	His	Val	Glu	Glu	Asp	Lys	Arg	Ile	Met	Leu	Asp	Val	
625					630					635					640	
Arg	Val	Leu	Arg	Ile	Gly	Pro	Gly	Asp	Val	Leu	Thr	Phe	Tyr	Asp	Gly	
				645					650					655		
Asp	Asp	Leu	Thr	Ala	Arg	Val	Leu	Gly	Gln	Tyr	Ser	Gly	Pro	His	Ser	
			660					665					670			
His	Phe	Lys	Leu	Phe	Thr	Ser	Met	Ala	Asp	Val	Thr	Ile	Gln	Phe	Gln	
		675					680					685				
Ser	Asp	Pro	Gly	Thr	Ser	Val	Leu	Gly	Tyr	Gln	Gln	Gly	Phe	Val	Ile	
	690					695					700					
His	Phe	Phe	Glu	Val	Pro	Arg	Asn	Asp	Thr	Cys	Pro	Glu	Leu	Pro	Glu	
705					710					715					720	
Ile	Pro	Asn	Gly	Trp	Lys	Ser	Pro	Ser	Gln	Pro	Asp	Leu	Val	His	Gly	
				725					730					735		
Thr	Val	Val	Thr	Tyr	Gln	Cys	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Gln	Val	Val	Gly	Ser	
			740					745					750			

# ES 2 741 936 T3

Ser Val Leu Met Cys Gln Trp Asp Leu Thr Trp Ser Glu Asp Leu Pro  
 755 760 765  
 Ser Cys Gln Arg Val Thr Ser Cys His Asp Pro Gly Asp Val Glu His  
 770 775 780  
 Ser Arg Arg Leu Ile Ser Ser Pro Lys Phe Pro Val Gly Ala Thr Val  
 785 790 795 800  
 Gln Tyr Ile Cys Asp Gln Gly Phe Val Leu Thr Gly Thr Ser Ile Leu  
 805 810 815  
 Thr Cys His Asp Arg Gln Ala Gly Ser Pro Lys Trp Ser Asp Arg Ala  
 820 825 830  
 Pro Lys Cys Leu Leu Glu Gln Leu Lys Pro Cys His Gly Leu Ser Ala  
 835 840 845  
 Pro Glu Asn Gly Ala Arg Ser Pro Glu Lys Arg Leu His Pro Ala Gly  
 850 855 860  
 Ala Thr Ile His Phe Ser Cys Ala Pro Gly Tyr Val Leu Lys Gly Gln  
 865 870 875 880  
 Ala Ser Ile Lys Cys Val Pro Gly His Pro Ser His Trp Ser Asp Pro  
 885 890 895  
 Pro Pro Ile Cys Lys Ala Ala Ser Leu Asp Gly Phe Tyr Asn Ser Arg  
 900 905 910  
 Ser Leu Asp Val Ala Lys Ala Pro Ala Ala Ser Ser Thr Leu Asp Ala  
 915 920 925  
 Ala His Ile Ala Ala Ala Ile Phe Leu Pro Leu Val Ala Met Val Leu  
 930 935 940  
 Leu Val Gly Gly Val Tyr Phe Tyr Phe Ser Arg Leu Gln Gly Lys Ser  
 945 950 955 960  
 Ser Leu Gln Leu Pro Arg Thr Arg Pro Arg Pro Tyr Asn Arg Ile Thr  
 965 970 975  
 Val Glu Ser Ala Phe Asp Asn Pro Thr Tyr Glu Thr Gly Ser Leu Ser  
 980 985 990  
 Phe Ala Gly Asp Glu Arg Ile  
 995

<210> 16  
 <211> 2781  
 5 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<400> 16

# ES 2 741 936 T3

ctcgagaggg atgctctgcc tgagggagat gcttcccctc tcggacctta tctgctgccc	60
agcggagctc ctgagagggg atcccccgga aaggagcatc ccgaagaaag agtggtcaca	120
gctcccccta gctccagcca gagcgctgag gtgctgggag aactggtcct cgacggaaca	180
gccccttccg cccatcacga tattcctgcc ctccagccctc tcctccccga ggaagctagg	240
cctaaacacg ccctcccccc taaaaagaag ctgccttccc tcaagcaggt caattccgcc	300
aggaagcagc tcagacccaa ggccacctcc gctgctacag tccaaagagc tggatcccag	360
cctgccagcc agggactcga tctgctcagc agctccacag aaaaacctgg acctcctggc	420
gatcctgacc ctattgtggc cagcgaagaa gctagcgaag tcctctgtg gctggacagg	480
aaggagtccg ctgtccccac cacaccgct cctctccaga tcagcccctt cactccacag	540
ccttatgtcg ctcatacact gcctcagagg cctgagcctg gcgaacctgg acctgacatg	600
gctcaggagg ctctcagga ggacaccagc cctatggccc tgatggataa gggcgagaat	660
gaactgaccg gaagcgccag cgaggaaagc caggagacca ccaccagcac aatcatcacc	720
accacgtca tcaccaccga acaggcccc gctctgtgtt ccgtgtcctt ttccaacccc	780
gagggctaca ttgacagcag cgattacccc ctgctccctc tcaacaactt cctcgagtgc	840
acctacaatg tgaccgtgta caccggctac ggagtccaac tcagggtgaa gtccgtgaac	900
ctctccgatg gcgaactgct ctccattagg ggcgtcgatg gccctacact caccgtcctg	960
gctaaccaaa ccctgctcgt cgaaggccag gtgattaggc ccccaccaa caccatctcc	1020
gtctacttca ggacctttca agacgacgga ctgggaacct tccaactgca ttaccaggcc	1080
ttcatgctgt cctgtaattt ccccaggaga cccgactccg gagacgtcac cgtcatggat	1140
ctgcaactccg gaggcgtggc ccactttcat tgtcacctcg gctacgagct ccagggggcc	1200
aagatgctga catgcatcaa cgccagcaaa cctcactggt ccagccagga gcctatctgt	1260
agcgtcctt gcggcgagc cgtgcacaat gctacaattg gcagagtgt cagcccttcc	1320
tacctgaaa acaccaacgg ctcccagttc tgcattctga caatcgaggc cccgaaggc	1380
caaaagctgc acctgcactt tgagaggctc ctgctccacg acaaagacag gatgaccgtg	1440
cactccggcc agaccaataa gtccgcctc ctgtatgaca gcctgcagac agagtccgtc	1500
ccttttgaag gcctgctgtc cgagggcaat accatcagga ttgagttcac atccgaccaa	1560
gccagggtg ctagcacctt caacattagg tttgaggctt tcgaaaaggg aactgctac	1620
gagccctata ttcagaatgg caatttcaca acctccgacc ccacctaaa tatcggcaca	1680



# ES 2 741 936 T3

```

attgtggagt ttacctgcga ccctggacac agcctggagc agggacctgc catcatcgaa 1740
tgcatacaacg tcagggaacc ctactggaac gacacagaac ctctgtgtag ggctatgtgc 1800
ggaggcgaac tgagcgctgt ggctggagtc gtgctctccc ctaactggcc cgaaccctat 1860
gtggagggcg aagattgcat ctggaagatc cacgtcggcg aggaaaaaag gatctttctg 1920
gacatccagt tcctgaatct ctccaacagc gacatcctga ccatctacga cggagatgag 1980
gtcatgcccc acattctggg ccagtatctc ggaaactccg gccccaaaaa gctctactcc 2040
tccacccccg acctcacaat ccaattccac agcgatcctg ctggcctcat ctttggaag 2100
ggacaaggct ttatcatgaa ttacatcgag gtcagcagaa acgacagctg ctccgacctg 2160
cctgagatcc agaacggatg gaagaccacc tcccacaccg agctcgtcag gggagctagg 2220
atcacatacc agtgcgaccc cggatacgac atcgtcggct ccgataccct gacatgccag 2280
tgggatctga gctggagctc cgaccccccc ttttgtgaga agatcatgta ctgcaccgac 2340
cccggcgaag tcgatcatag caccaggctc atcagcgatc ctgtgctgct cgtcggcaca 2400
accatccaat acacctgtaa ccccggaattc gtgctcgaag gatcctccct gctcacctgt 2460
tacagcaggg aaaccggcac ccccatattg acatccaggc tgcctcactg cgtgtccgaa 2520
gagagcctgg ctgtcgataa tcccggcctg cctgagaacg gataccagat tctgtacaaa 2580
aggctgtacc tcccgcgca gtccctgacc ttcatgtgct acgaaggatt cgagctcatg 2640
ggcgaagtca ccatcaggtg catcctcggc cagccctccc actggaacgg acctctcccc 2700
gtctgtaagg tcaatcagga ttccttcgag cacgctctgg aagtcgctga ggctgccgcc 2760
gagacaagcc tggaaggcgg c 2781

```

<210> 17

<211> 964

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

```

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

```

```

Gly Ser Thr Gly Asp His Gly Ala Pro Leu Glu Arg Asp Ala Leu Pro
20 25 30

```

```

Glu Gly Asp Ala Ser Pro Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Pro Ser Gly Ala
35 40 45

```

```

Pro Glu Arg Gly Ser Pro Gly Lys Glu His Pro Glu Glu Arg Val Val
50 55 60

```

```

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

```

10

# ES 2 741 936 T3

Val Leu Asp Gly Thr Ala Pro Ser Ala His His Asp Ile Pro Ala Leu  
 85 90 95  
 Ser Pro Leu Leu Pro Glu Glu Ala Arg Pro Lys His Ala Leu Pro Pro  
 100 105 110  
 Lys Lys Lys Leu Pro Ser Leu Lys Gln Val Asn Ser Ala Arg Lys Gln  
 115 120 125  
 Leu Arg Pro Lys Ala Thr Ser Ala Ala Thr Val Gln Arg Ala Gly Ser  
 130 135 140  
 Gln Pro Ala Ser Gln Gly Leu Asp Leu Leu Ser Ser Ser Thr Glu Lys  
 145 150 155 160  
 Pro Gly Pro Pro Gly Asp Pro Asp Pro Ile Val Ala Ser Glu Glu Ala  
 165 170 175  
 Ser Glu Val Pro Leu Trp Leu Asp Arg Lys Glu Ser Ala Val Pro Thr  
 180 185 190  
 Thr Pro Ala Pro Leu Gln Ile Ser Pro Phe Thr Ser Gln Pro Tyr Val  
 195 200 205  
 Ala His Thr Leu Pro Gln Arg Pro Glu Pro Gly Glu Pro Gly Pro Asp  
 210 215 220  
 Met Ala Gln Glu Ala Pro Gln Glu Asp Thr Ser Pro Met Ala Leu Met  
 225 230 235 240  
 Asp Lys Gly Glu Asn Glu Leu Thr Gly Ser Ala Ser Glu Glu Ser Gln  
 245 250 255  
 Glu Thr Thr Thr Ser Thr Ile Ile Thr Thr Thr Val Ile Thr Thr Glu  
 260 265 270  
 Gln Ala Pro Ala Leu Cys Ser Val Ser Phe Ser Asn Pro Glu Gly Tyr  
 275 280 285  
 Ile Asp Ser Ser Asp Tyr Pro Leu Leu Pro Leu Asn Asn Phe Leu Glu  
 290 295 300  
 Cys Thr Tyr Asn Val Thr Val Tyr Thr Gly Tyr Gly Val Glu Leu Gln  
 305 310 315 320  
 Val Lys Ser Val Asn Leu Ser Asp Gly Glu Leu Leu Ser Ile Arg Gly

ES 2 741 936 T3

325							330							335						
Val	Asp	Gly	Pro	Thr	Leu	Thr	Val	Leu	Ala	Asn	Gln	Thr	Leu	Leu	Val					
			340							345				350						
Glu	Gly	Gln	Val	Ile	Arg	Ser	Pro	Thr	Asn	Thr	Ile	Ser	Val	Tyr	Phe					
		355						360						365						
Arg	Thr	Phe	Gln	Asp	Asp	Gly	Leu	Gly	Thr	Phe	Gln	Leu	His	Tyr	Gln					
		370						375						380						
Ala	Phe	Met	Leu	Ser	Cys	Asn	Phe	Pro	Arg	Arg	Pro	Asp	Ser	Gly	Asp					
		385						390						395						
Val	Thr	Val	Met	Asp	Leu	His	Ser	Gly	Gly	Val	Ala	His	Phe	His	Cys					
					405						410				415					
His	Leu	Gly	Tyr	Glu	Leu	Gln	Gly	Ala	Lys	Met	Leu	Thr	Cys	Ile	Asn					
					420						425				430					
Ala	Ser	Lys	Pro	His	Trp	Ser	Ser	Gln	Glu	Pro	Ile	Cys	Ser	Ala	Pro					
				435						440						445				
Cys	Gly	Gly	Ala	Val	His	Asn	Ala	Thr	Ile	Gly	Arg	Val	Leu	Ser	Pro					
				450						455						460				
Ser	Tyr	Pro	Glu	Asn	Thr	Asn	Gly	Ser	Gln	Phe	Cys	Ile	Trp	Thr	Ile					
							470						475							
Glu	Ala	Pro	Glu	Gly	Gln	Lys	Leu	His	Leu	His	Phe	Glu	Arg	Leu	Leu					
							485						490							
Leu	His	Asp	Lys	Asp	Arg	Met	Thr	Val	His	Ser	Gly	Gln	Thr	Asn	Lys					
							500								510					
Ser	Ala	Leu	Leu	Tyr	Asp	Ser	Leu	Gln	Thr	Glu	Ser	Val	Pro	Phe	Glu					
								520								525				
Gly	Leu	Leu	Ser	Glu	Gly	Asn	Thr	Ile	Arg	Ile	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp					
								530								540				
Gln	Ala	Arg	Ala	Ala	Ser	Thr	Phe	Asn	Ile	Arg	Phe	Glu	Ala	Phe	Glu					
								550								555				
Lys	Gly	His	Cys	Tyr	Glu	Pro	Tyr	Ile	Gln	Asn	Gly	Asn	Phe	Thr	Thr					
							565								570					
															575					

# ES 2 741 936 T3

Ser Asp Pro Thr Tyr Asn Ile Gly Thr Ile Val Glu Phe Thr Cys Asp  
 580 585 590  
 Pro Gly His Ser Leu Glu Gln Gly Pro Ala Ile Ile Glu Cys Ile Asn  
 595 600 605  
 Val Arg Asp Pro Tyr Trp Asn Asp Thr Glu Pro Leu Cys Arg Ala Met  
 610 615 620  
 Cys Gly Gly Glu Leu Ser Ala Val Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asn  
 625 630 635 640  
 Trp Pro Glu Pro Tyr Val Glu Gly Glu Asp Cys Ile Trp Lys Ile His  
 645 650 655  
 Val Gly Glu Glu Lys Arg Ile Phe Leu Asp Ile Gln Phe Leu Asn Leu  
 660 665 670  
 Ser Asn Ser Asp Ile Leu Thr Ile Tyr Asp Gly Asp Glu Val Met Pro  
 675 680 685  
 His Ile Leu Gly Gln Tyr Leu Gly Asn Ser Gly Pro Gln Lys Leu Tyr  
 690 695 700  
 Ser Ser Thr Pro Asp Leu Thr Ile Gln Phe His Ser Asp Pro Ala Gly  
 705 710 715 720  
 Leu Ile Phe Gly Lys Gly Gln Gly Phe Ile Met Asn Tyr Ile Glu Val  
 725 730 735  
 Ser Arg Asn Asp Ser Cys Ser Asp Leu Pro Glu Ile Gln Asn Gly Trp  
 740 745 750  
 Lys Thr Thr Ser His Thr Glu Leu Val Arg Gly Ala Arg Ile Thr Tyr  
 755 760 765  
 Gln Cys Asp Pro Gly Tyr Asp Ile Val Gly Ser Asp Thr Leu Thr Cys  
 770 775 780  
 Gln Trp Asp Leu Ser Trp Ser Ser Asp Pro Pro Phe Cys Glu Lys Ile  
 785 790 795 800  
 Met Tyr Cys Thr Asp Pro Gly Glu Val Asp His Ser Thr Arg Leu Ile  
 805 810 815  
 Ser Asp Pro Val Leu Leu Val Gly Thr Thr Ile Gln Tyr Thr Cys Asn  
 820 825 830

# ES 2 741 936 T3

Pro Gly Phe Val Leu Glu Gly Ser Ser Leu Leu Thr Cys Tyr Ser Arg  
835 840 845

Glu Thr Gly Thr Pro Ile Trp Thr Ser Arg Leu Pro His Cys Val Ser  
850 855 860

Glu Glu Ser Leu Ala Cys Asp Asn Pro Gly Leu Pro Glu Asn Gly Tyr  
865 870 875 880

Gln Ile Leu Tyr Lys Arg Leu Tyr Leu Pro Gly Glu Ser Leu Thr Phe  
885 890 895

Met Cys Tyr Glu Gly Phe Glu Leu Met Gly Glu Val Thr Ile Arg Cys  
900 905 910

Ile Leu Gly Gln Pro Ser His Trp Asn Gly Pro Leu Pro Val Cys Lys  
915 920 925

Val Asn Gln Asp Ser Phe Glu His Ala Leu Glu Val Ala Glu Ala Ala  
930 935 940

Ala Glu Thr Ser Leu Glu Gly Gly Leu Ala Gly His His His His His  
945 950 955 960

His His His His

<210> 18  
<211> 2487  
5 <212> ADN  
<213> Homo sapiens

<400> 18

10

ctgcctctca aagaggaaga gattctcccc gagcccgat ccgagacacc cacagtggct 60  
tccgaagccc tcgctgaact gctgcacgga gccctcctga gaaggggacc tgaaatgggc 120  
tatctccctg gctccgacag agatcccaca ctgcgccacac ctctctgctgg acagaccctc 180  
gctgtgcctt ccctgcccag agccacagaa cccggaacag gccctctcac aacagctgtg 240  
acccctaacg gcgtcagagg agctggacct acagcccctg agctgctgac acctcctcct 300  
ggcacaaccg ctctctctcc tccttcccct gctagccctg gacccctct cggaacctgaa 360  
ggaggcgagg aggagacaac caccaccatt attaccacca ccaccgtgac aaccacagtg 420  
accagccctg tcctgtgcaa caacaacatc agcgaaggcg aaggctatgt ggaatcccct 480  
gacctgggct cccctgtgtc cagaacaactc ggctcctctgg attgcacata ctccattcac 540  
gtgtaccccg gctacggaat cgagattcag gtgcagaccc tgaatctgtc ccaggaggag 600

# ES 2 741 936 T3

gaactgctgg	tgctggctgg	cggaggaagc	cctggcctcg	ctcctagact	cctcgctaac	660
tcctccatgc	tggcggaagg	ccaggtcctc	agatccccta	ccaacaggct	gctcctgcac	720
ttccagagcc	ccagagtgcc	tagaggaggg	ggcttcagga	ttcactacca	ggcctatctc	780
ctgagctgtg	gattccctcc	cagaccgct	catggcgatg	tctccgtcac	cgacctccac	840
cccgaggaa	cagccacott	ccactgtgat	tccggatacc	agctgcaagg	cgaggagacc	900
ctgatttgcc	tcaatggcac	caggcccagc	tggaacggag	agacacctag	ctgcatggct	960
agctgcggcg	gaaccatcca	taatgccacc	ctcggcagga	tcgtcagccc	tgaacctggc	1020
ggagctgtgg	gacctaacct	cacatgcaga	tgggtgatcg	aagctgctga	aggcaggaga	1080
ctccacctcc	acttcgagag	ggtgtccctg	gacgaggaca	acgacaggct	catggtcaga	1140
agcggcgga	gccctctcag	ccctgtgatt	tacgacagcg	acatggacga	tgtgcctgag	1200
aggggcctca	tctccgatgc	ccaaagcctg	tacgtggaac	tcctctccga	gacccccgct	1260
aacccccctc	tcctgagcct	cagattcgag	gccttcgagg	aggacagatg	tttcgctcct	1320
tttctggccc	atggcaacgt	gaccacaacc	gaccccgagt	acagaccggg	agctctggct	1380
accttcagct	gtctgcctgg	ctacgccctc	gaacctcccg	gacctcctaa	tgccatcgaa	1440
tgtgtggatc	ccaccgaacc	ccattggaac	gacaccgagc	ccgcttgtaa	ggctatgtgc	1500
ggcggagaac	tcagcgaacc	tgccggagtg	gtcctctccc	ctgattggcc	ccagagctat	1560
tcccccgga	aagactgtgt	ctggggcggtg	cacgtccagg	aggaaaagag	gatcctcctc	1620
caggtggaga	ttctgaacgt	cagagaggga	gacatgctga	ccctgttcga	cggagacgga	1680
ccttcggcca	gagtcctcgc	tcagctgaga	ggccctcagc	ccagaaggag	actgctcagc	1740
tccggccccg	atctgacaact	ccagtttcag	gccccccctg	gccccccctaa	tcctggcctg	1800
ggacagggct	tcgtgctcca	cttcaaggag	gtccccagga	atgatacatg	ccccgaactg	1860
cctcctcccg	agtggggatg	gaggacagct	tcccatggcg	acctgatcag	gggaaccgtg	1920
ctgacatatc	agtgtgaacc	cggctacgag	ctgctgggaa	gcgatatcct	gacctgtcag	1980
tgggatctct	cctggagcgc	tgtccccct	gcctgtcaga	aatcatgac	ctgcgctgac	2040
cctggagaga	tcgctaaccg	ccacaggacc	gcttcgcagc	ctggatttcc	cgtgggctcc	2100
cacgtgcaat	acaggtgcct	ccccggatac	tccctcgaag	gcgctgccat	gctgacatgc	2160
tacagcaggg	acaccggcac	acccaagtgg	tccgacaggg	tgcccaaatg	tgctctgaag	2220
tacgagccct	gtctcaatcc	cggagtgcgc	gagaacggat	accagaccct	gtacaagcac	2280
cactatcagg	cggcggaatc	cctgagattc	ttctgctacg	agggcttcga	gctcatcggc	2340
gaggtgacaa	ttacctgtgt	gccccggcat	ccttcccagt	ggaccagcca	gccccctctc	2400
tgtaagggtc	cctacgaaga	gtgctcgac	aataggaagc	tggagggtcac	ccagaccacc	2460
gacccttcca	gacaactgga	aggcggc				2487

<210> 19

<211> 865

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

# ES 2 741 936 T3

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Thr Gly Asp Gly Ala Pro Leu Pro Leu Lys Glu Glu Glu Ile  
 20 25 30  
 Leu Pro Glu Pro Gly Ser Glu Thr Pro Thr Val Ala Ser Glu Ala Leu  
 35 40 45  
 Ala Glu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Arg Arg Gly Pro Glu Met Gly  
 50 55 60  
 Tyr Leu Pro Gly Ser Asp Arg Asp Pro Thr Leu Ala Thr Pro Pro Ala  
 65 70 75 80  
 Gly Gln Thr Leu Ala Val Pro Ser Leu Pro Arg Ala Thr Glu Pro Gly  
 85 90 95  
 Thr Gly Pro Leu Thr Thr Ala Val Thr Pro Asn Gly Val Arg Gly Ala  
 100 105 110  
 Gly Pro Thr Ala Pro Glu Leu Leu Thr Pro Pro Pro Gly Thr Thr Ala  
 115 120 125  
 Pro Pro Pro Pro Ser Pro Ala Ser Pro Gly Pro Pro Leu Gly Pro Glu  
 130 135 140  
 Gly Gly Glu Glu Glu Thr Thr Thr Thr Ile Ile Thr Thr Thr Thr Val  
 145 150 155 160  
 Thr Thr Thr Val Thr Ser Pro Val Leu Cys Asn Asn Asn Ile Ser Glu  
 165 170 175  
 Gly Glu Gly Tyr Val Glu Ser Pro Asp Leu Gly Ser Pro Val Ser Arg  
 180 185 190  
 Thr Leu Gly Leu Leu Asp Cys Thr Tyr Ser Ile His Val Tyr Pro Gly  
 195 200 205  
 Tyr Gly Ile Glu Ile Gln Val Gln Thr Leu Asn Leu Ser Gln Glu Glu  
 210 215 220

# ES 2 741 936 T3

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



# ES 2 741 936 T3

Gly Ala Leu Ala Thr Phe Ser Cys Leu Pro Gly Tyr Ala Leu Glu Pro  
 485 490 495  
 Pro Gly Pro Pro Asn Ala Ile Glu Cys Val Asp Pro Thr Glu Pro His  
 500 505 510  
 Trp Asn Asp Thr Glu Pro Ala Cys Lys Ala Met Cys Gly Gly Glu Leu  
 515 520 525  
 Ser Glu Pro Ala Gly Val Val Leu Ser Pro Asp Trp Pro Gln Ser Tyr  
 530 535 540  
 Ser Pro Gly Gln Asp Cys Val Trp Gly Val His Val Gln Glu Glu Lys  
 545 550 555 560  
 Arg Ile Leu Leu Gln Val Glu Ile Leu Asn Val Arg Glu Gly Asp Met  
 565 570 575  
 Leu Thr Leu Phe Asp Gly Asp Gly Pro Ser Ala Arg Val Leu Ala Gln  
 580 585 590  
 Leu Arg Gly Pro Gln Pro Arg Arg Arg Leu Leu Ser Ser Gly Pro Asp  
 595 600 605  
 Leu Thr Leu Gln Phe Gln Ala Pro Pro Gly Pro Pro Asn Pro Gly Leu  
 610 615 620  
 Gly Gln Gly Phe Val Leu His Phe Lys Glu Val Pro Arg Asn Asp Thr  
 625 630 635 640  
 Cys Pro Glu Leu Pro Pro Pro Glu Trp Gly Trp Arg Thr Ala Ser His  
 645 650 655  
 Gly Asp Leu Ile Arg Gly Thr Val Leu Thr Tyr Gln Cys Glu Pro Gly  
 660 665 670  
 Tyr Glu Leu Leu Gly Ser Asp Ile Leu Thr Cys Gln Trp Asp Leu Ser  
 675 680 685  
 Trp Ser Ala Ala Pro Pro Ala Cys Gln Lys Ile Met Thr Cys Ala Asp  
 690 695 700  
 Pro Gly Glu Ile Ala Asn Gly His Arg Thr Ala Ser Asp Ala Gly Phe  
 705 710 715 720  
 Pro Val Gly Ser His Val Gln Tyr Arg Cys Leu Pro Gly Tyr Ser Leu

# ES 2 741 936 T3

725

730

735

Glu Gly Ala Ala Met Leu Thr Cys Tyr Ser Arg Asp Thr Gly Thr Pro  
740 745 750

Lys Trp Ser Asp Arg Val Pro Lys Cys Ala Leu Lys Tyr Glu Pro Cys  
755 760 765

Leu Asn Pro Gly Val Pro Glu Asn Gly Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys His  
770 775 780

His Tyr Gln Ala Gly Glu Ser Leu Arg Phe Phe Cys Tyr Glu Gly Phe  
785 790 795 800

Glu Leu Ile Gly Glu Val Thr Ile Thr Cys Val Pro Gly His Pro Ser  
805 810 815

Gln Trp Thr Ser Gln Pro Pro Leu Cys Lys Val Ala Tyr Glu Glu Leu  
820 825 830

Leu Asp Asn Arg Lys Leu Glu Val Thr Gln Thr Thr Asp Pro Ser Arg  
835 840 845

Gln Leu Glu Gly Gly Leu Ala Gly His His His His His His His His  
850 855 860

His  
865

<210> 20

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 20

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

Glu Lys Val Ser Leu Thr Cys Ser Ala Asn Ser Thr Val Ser Phe Met  
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Thr Pro Trp Ile Tyr  
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

15

# ES 2 741 936 T3

50

55

60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Ser Pro Ile  
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 21

<211> 118

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 21

Ser Asp Val Gln Leu Gln Asp Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser  
1 5 10 15

Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Trp  
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu  
35 40 45

Trp Met Gly Asn Ile His Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
65 70 75 80

Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Thr Thr Asn Trp Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

15

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 22

# ES 2 741 936 T3

```

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1           5           10           15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
          20           25           30

Ser Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
          35           40           45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
          50           55           60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65           70           75           80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
          85           90           95

Ser Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110

```

<210> 23

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 23

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
          20           25           30

Thr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35           40           45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Glu Phe
          50           55           60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
          85           90           95

Ala Arg Ser Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
          100          105          110

Leu Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 24

# ES 2 741 936 T3

<211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 24

10

```

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1           5           10           15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20           25           30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35           40           45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50           55           60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65           70           75           80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln
85           90           95

Tyr Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys
100          105          110
  
```

<210> 25  
 <211> 120  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 25

# ES 2 741 936 T3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp  
20 25 30

Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Ala Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Asn Pro Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Ser Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe  
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Gly Thr Pro Gly Lys Pro Leu Val Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

<210> 26

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 26

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ala Asn Ile Asn Ser Asn  
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val  
35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 27

<211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 27

10

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20          25          30

Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35          40          45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95

Ala Arg Tyr Asp Lys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100         105         110

Thr Val Ser Ser
115
    
```

<210> 28  
 <211> 111  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 28

# ES 2 741 936 T3

```

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
          20           25           30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35           40           45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
          50           55           60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
65           70           75           80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Arg
          85           90           95

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110

```

<210> 29

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 29

```

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1           5           10           15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Ser
          20           25           30

Gly Met Ser Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Arg Gly Leu Glu
          35           40           45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Gly Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala
          50           55           60

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

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

Cys Ala Arg Ile Arg Gln Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 30

<211> 112



<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
5 <221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 30

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly  
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
85 90 95

10 Tyr Tyr Ser Tyr Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 31  
<211> 119  
<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20

<400> 31

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser

# ES 2 741 936 T3

20

25

30

Tyr Trp Ile His Cys Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Val Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys  
50 55 60

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

Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Val Arg Gly Gly Thr Gly Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 32

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 32

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr  
20 25 30

Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile  
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Ile Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr  
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

15

100

105

<210> 33

<211> 116

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5

<400> 33

```

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20           25           30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Leu
          35           40           45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ser Glu Asp Phe
          50           55           60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
          85           90           95

Val Lys Asn Lys Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
          100          105          110

Thr Val Ser Ala
          115

```

10 <210> 34

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 34

20

```

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
          20           25           30

```

# ES 2 741 936 T3

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
 85 90 95

Thr Leu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys  
 100 105 110

Arg

<210> 35

<211> 114

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 35

Gln Val His Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Val Met Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asn Asn Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Ile Ala Tyr  
 65 70 75 80

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Gly Gly Pro Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110

15

Ser Ala

<210> 36

<211> 113

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

# ES 2 741 936 T3

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 36

```

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1           5           10           15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
                20           25           30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
          35           40           45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
          50           55           60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65           70           75           80

Ile Ser Ser Val Lys Thr Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln
          85           90           95

Tyr Tyr Trp Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
          100          105          110

```

5 Lys

<210> 37

<211> 113

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

15

<400> 37

```

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

```

# ES 2 741 936 T3

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr  
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe  
50 55 60

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

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Val Arg Gly Asn Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
100 105 110

Ala

<210> 38

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 38

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp  
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu  
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Tyr Pro  
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Val Ile Lys  
100 105

<210> 39

<211> 122

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

# ES 2 741 936 T3

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 39

5

```

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

Leu Val Met Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20          25          30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Gln Ser Leu Glu Trp Ile
          35          40          45

Gly Glu Val Ile Pro Tyr Asn Asp Glu Thr Phe Tyr Asn Arg Lys Phe
          50          55          60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Arg Arg His Arg Tyr Asp Gly Phe Arg Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp
          100          105          110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 40

<211> 113

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 40

20

```

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1          5          10          15

```

# ES 2 741 936 T3

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95

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

Arg

<210> 41

<211> 118

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 41

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Thr Asp Tyr  
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Gln Met Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Thr Thr Val Val Gly Ala Asn Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 42

<211> 106



&lt;212&gt; PRT

### <213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 42

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met  
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr  
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Pro Thr  
85 90 95

10

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 43

<211> 122

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20

<400> 43

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Leu Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

# ES 2 741 936 T3

20

25

30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Phe Ala Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

<210> 44

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 44

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

15

100

105

<210> 45

<211> 120

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5

<400> 45

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Met Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20           25           30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
          35           40           45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
          50           55           60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val His Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95

Ala Arg Thr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
          115          120

```

10 <210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 46

20

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp
          20           25           30

```

# ES 2 741 936 T3

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 47

<211> 126

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 47

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Gly Phe Ser Leu  
20 25 30

Ser Thr Ser Thr Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys  
35 40 45

Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Ser Lys Tyr Tyr  
50 55 60

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser  
65 70 75 80

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

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Lys Gly Arg Thr Ala Arg Ala Thr Arg Gly  
100 105 110

Phe Ala Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120 125

15

<210> 48

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 48

```

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

Gln Arg Ala Ala Ile Ser Cys Lys Pro Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
                20           25           30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
                35           40           45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50           55           60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65           70           75           80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ile Asn
                85           90           95

Asp Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys
                100           105

```

5

<210> 49  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

15 <400> 49

```

Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
1           5           10           15

Gln Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser
                20           25           30

Ser Tyr Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu
35           40           45

Trp Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50           55           60

Leu Arg Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65           70           75           80

Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85           90           95

Cys Ala Arg Ser Arg Tyr Tyr Tyr Asp Ala Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp
100           105           110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115           120

```

<210> 50

<211> 112

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 50

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ile  
20 25 30

Asn Arg His Thr Tyr Leu Gly Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Leu Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Met Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

15 <210> 51

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 51

25

# ES 2 741 936 T3

Gln Ile Gln Met Met Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Thr Arg Gly Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 52

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 52

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30

Ser Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln  
 85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 53

<211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 53

10

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1              5              10              15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
          20              25              30

Thr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35              40              45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Glu Phe
 50              55              60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
          85              90              95

Cys Ala Arg Ser Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100              105              110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
          115
    
```

<210> 54  
 <211> 113  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 54



# ES 2 741 936 T3

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly  
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Glu  
20 25 30

Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln  
35 40 45

Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys  
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln  
85 90 95

Gly Ile Gln His Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 55

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 55

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

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Gly Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe

15

# ES 2 741 936 T3

50

55

60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Thr Arg Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
100 105 110

Ala

<210> 56

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 56

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

Glu Gly Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser  
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Asn Ser Leu Glu Ser  
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

15

<210> 57

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 57

# ES 2 741 936 T3

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Arg Ser  
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Ala Asp Asn Pro Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Val Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 58

<211> 110

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Gln Asp Val Gly  
20 25 30

Thr Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu  
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val  
65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr  
85 90 95

Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

<210> 59

# ES 2 741 936 T3

<211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 59

10

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20          25          30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35          40          45

Gly Glu Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ser Tyr
65          70          75          80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95

Ala Gly Gly Tyr Pro Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100         105         110

Thr Val Ser Ser
115
  
```

<210> 60  
 <211> 109  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 60

# ES 2 741 936 T3

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ile Ser  
20 25 30

Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu  
35 40 45

Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe  
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val  
65 70 75 80

Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr  
85 90 95

Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 61

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 61

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Val Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Leu  
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Pro Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp  
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 62

# ES 2 741 936 T3

<211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 62

10

```

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

Glu Thr Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
                20           25           30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
                35           40           45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
                50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Pro Thr
                85           90           95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
                100           105
  
```

<210> 63  
 <211> 119  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 63

# ES 2 741 936 T3

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser  
 65 70 75 80  
 Val Phe Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Ile Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Thr Arg His Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 64

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 64

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Pro  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 65

<211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 65

10

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ser
 1              5              10              15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20              25              30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
      35              40              45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Asp Asn Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50              55              60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95

Ser Arg Ser Ile Thr Thr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
      100              105              110

Leu Val Thr Val Ser Ala
      115
    
```

<210> 66  
 <211> 108  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 66

```

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
    
```

25



# ES 2 741 936 T3

```

1              5              10              15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Met Ser Ser Ser
      20              25              30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp
      35              40              45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
      50              55              60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65              70              75              80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ala Tyr Pro
      85              90              95

Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
      100              105

```

<210> 67

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 67

```

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

Leu Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20              25              30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
      35              40              45

Gly Glu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Glu Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
      50              55              60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95

Ala Arg Arg Gly Trp Tyr Leu Thr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
      100              105              110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
      115              120

```

15

# ES 2 741 936 T3

<210> 68  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 68

Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Leu	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25					30		
Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Arg	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			
Leu	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu	Ala	Glu
65					70					75					80
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Pro	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg					
			100					105							

<210> 69  
 15 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 69

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Ser	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5					10					15	
Ser	Gln	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Val	Thr	Gly	Asp	Ser	Ile	Thr	Ser	Asp
			20					25					30		

25

# ES 2 741 936 T3

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Lys Lys Val Glu Tyr Met  
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95

Arg Thr Ser Tyr Tyr Asn Lys Phe Leu Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

<210> 70

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 70

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Phe His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
85 90 95

Thr Tyr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

15

<210> 71

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 71

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20           25           30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35           40           45

Ala Tyr Ile Ser Ser Asn Asp Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50           55           60

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85           90           95

Ala Arg Pro Ser Asn Trp Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100          105          110

Leu Thr Val Ser Ser
115

```

5

<210> 72

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

15 <400> 72

```

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Arg Pro Val Thr Leu Gly
1           5           10           15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20           25           30

```

# ES 2 741 936 T3

```

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
    35                      40                      45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                      55                      60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
    65                      70                      75                      80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn
    85                      90                      95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
    100                    105                    110

```

<210> 73

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 73

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Ile Val Arg Pro Gly Ala
1      5      10      15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
    20      25      30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
    35      40      45

Gly Thr Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe
    50      55      60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Phe Ser Ser Ala Tyr
    65      70      75      80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
    85      90      95

Ala Ser Gly Gly Arg Gly Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val
    100     105     110

Thr Val Ser Val
    115

```

15

<210> 74

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 74

Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Leu	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met
			20					25					30		
Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Arg	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp	Ile	Tyr
		35					40					45			
Leu	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Thr	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Gly	Ala	Glu
65					70					75					80
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Thr	Asn	Pro	Pro	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys						
			100					105							

5

<210> 75

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

15 <400> 75

Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Leu	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Glu	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

# ES 2 741 936 T3

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Ser Tyr Val Met Phe Ala Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
115 120

<210> 76

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 76

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met  
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Leu Thr  
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

15

<210> 77

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 77

# ES 2 741 936 T3

Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr  
20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Ala  
35 40 45

Ala Thr Ile Asn Ser Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Asn Gly Asn His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
100 105 110

<210> 78

<211> 105

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 78

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met  
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Thr Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu Asp  
65 70 75 80

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Leu Thr Phe  
85 90 95

Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 79

<211> 114

20 <212> PRT



<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 79

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Val Leu Val Arg Pro Gly Asp
1          5          10          15

Ser Glu Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
          20          25          30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35          40          45

Gly Glu Ile His Pro His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
          50          55          60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Val Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Val Gly Gly His Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
          100          105          110

```

Ser Ser

10

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20 <400> 80

# ES 2 741 936 T3

```

Ser Phe Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1          5          10          15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asp
          20          25          30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
          35          40          45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
          50          55          60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65          70          75          80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Arg
          85          90          95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 81

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 81

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
          20          25          30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35          40          45

Gly Asn Ile Phe Pro Asp Thr Thr Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
          50          55          60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Arg Glu Tyr Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
          100          105          110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
          115          120

```

<210> 82

<211> 107

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
5 <221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 82

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

Glu Lys Val Ser Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr  
85 90 95

10 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 83  
<211> 120  
<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20  
<400> 83

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

# ES 2 741 936 T3

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Tyr Met Arg Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Thr Thr Tyr Asn Gln Asn  
50 55 60

Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Phe Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 84

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 84

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly  
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Glu Ser  
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly  
85 90 95

Ile Gln His Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 85

<211> 113

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 85

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

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Gly Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
85 90 95

Thr Arg Trp Phe Ser Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
100 105 110

Ala

<210> 86

10 <211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 86

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

# ES 2 741 936 T3

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser  
20 25 30

Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp  
85 90 95

Glu Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 87

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 87

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val  
50 55 60

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

Ile Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Val Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly  
100 105 110

Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 88

<211> 112

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5 <400> 88

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser  
20 25 30

Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly His Pro Pro  
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Arg Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp  
85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

<210> 89

10 <211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 89

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

20

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile

# ES 2 741 936 T3

35

40

45

Gly Tyr Ile His Pro Tyr Asn Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Asn Thr Thr Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Thr Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Arg Ala  
115

<210> 90

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 90

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly  
85 90 95

Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

15

<210> 91

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"



# ES 2 741 936 T3

<400> 91

```

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20          25          30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45

Ala Glu Ile Arg Met Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
50          55          60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Cys
65          70          75          80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85          90          95

Tyr Cys Thr Arg Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100         105         110

Ser Ser

```

5 <210> 92

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 92

15

```

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1          5          10          15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20          25          30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35          40          45

```

# ES 2 741 936 T3

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln  
85 90 95

Tyr Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
100 105 110

Lys Arg

<210> 93

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 93

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser  
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ile Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys  
85 90 95

Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser  
115

15

<210> 94

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 94

```

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

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

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35           40           45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser
50           55           60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65           70           75           80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85           90           95

Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100          105

```

5 <210> 95  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 95

15

```

Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1           5           10           15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
20           25           30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35           40           45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Val Ala Glu Asp Phe
50           55           60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65           70           75           80

Leu Gln Ile Tyr Asn Leu Lys Asn Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys
85           90           95

Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Gly His Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100          105          110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115          120

```

# ES 2 741 936 T3

<210> 96

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 96

```

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Leu His Asn Tyr
          20           25           30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
          35           40           45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Phe Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Pro
          85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

15 <210> 97

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 97

25

# ES 2 741 936 T3

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu  
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser  
 65 70 75 80

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

Tyr Cys Thr Arg Leu Trp Asp Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 98

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 98

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

Glu Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile  
 20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr  
 35 40 45

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
 65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Trp Thr  
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 99

<211> 125  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 99

10

```

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1             5             10             15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe
          20             25             30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
          35             40             45

Trp Leu Ala Gln Ile Trp Trp Asp Asp Tyr Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala
 50             55             60

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

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

Cys Ala Arg Ile Gly Tyr Tyr Ser Gly Ser Ser Arg Cys Trp Tyr Phe
          100             105             110

Asp Val Trp Gly Thr Gly Ser Thr Val Thr Val Ser Ser
          115             120             125

```

<210> 100  
<211> 108  
15 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 100

# ES 2 741 936 T3

```

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
          20           25           30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Thr Leu Leu Ile
          35           40           45

Ser Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
          50           55           60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65           70           75           80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Ser Ser Pro Phe
          85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 101

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 101

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Leu
          20           25           30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35           40           45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
          50           55           60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
          65           70           75           80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Phe Cys
          85           90           95

Ala Arg Met Ile Thr Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110

Thr Leu Thr Val Ser
          115

```

15

# ES 2 741 936 T3

<210> 102  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 102

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	1	5	10	15
Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Ala	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	His	Asn	Tyr	20	25	30	
Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val	35	40	45	
Tyr	Asn	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Val	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	50	55	60	
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	65	70	75	80
Glu	Asp	Phe	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Asn	Thr	Pro	Pro	85	90	95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	100	105							

<210> 103  
 15 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 103



# ES 2 741 936 T3

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Ile Ile Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ser Thr His Tyr Ala Glu  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser  
 65 70 75 80  
 Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Thr Arg His Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 104

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 104

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Tyr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

15

<210> 105

# ES 2 741 936 T3

<211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 105

10

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1          5          10          15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20          25          30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35          40          45

Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50          55          60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85          90          95

Val Arg Asp Asp Gly Tyr Tyr Val Phe Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100         105         110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115
  
```

<210> 106  
 <211> 107

15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 106

# ES 2 741 936 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly
1          5          10          15

Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp
          20          25          30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35          40          45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Pro
          85          90          95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
          100          105

```

<210> 107

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 107

```

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1          5          10          15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
          20          25          30

Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
          35          40          45

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
          50          55          60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65          70          75          80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
          85          90          95

Ser Gly Asp Tyr Asp Gly Ser Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
          100          105          110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
          115

```

<210> 108

<211> 112

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
5 <221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 108

```

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys
          20           25           30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
          35           40           45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser
          50           55           60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
65           70           75           80

Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu
          85           90           95

Val Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
10           100          105          110

```

<210> 109  
<211> 113  
<212> PRT  
15 <213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20  
<400> 109

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1           5           10           15

```

# ES 2 741 936 T3

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Phe Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ser Arg His Gly Trp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
100 105 110

Ala

<210> 110

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 110

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val  
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Ala Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Pro  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 111

<211> 119

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

# ES 2 741 936 T3

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 111

5

```

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
          20          25          30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45

Ala Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu
          50          55          60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65          70          75          80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr
          85          90          95

Tyr Cys Thr Arg His Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
          100          105          110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 112

<211> 107

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 112

```

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

```

20

# ES 2 741 936 T3

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val  
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Arg Ile Asn Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Pro  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 113

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 113

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Leu Ile Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu  
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser  
65 70 75 80

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

Tyr Cys Thr Arg His Tyr Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

15

115

<210> 114

<211> 114

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

217

# ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5

<400> 114

```

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
1           5           10           15

Glu Lys Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
          20           25           30

Thr Asn Gln Lys Ile Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
          35           40           45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
          50           55           60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala
65           70           75           80

Ile Ser Asn Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
          85           90           95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
          100          105          110

Lys Arg

```

10 <210> 115

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 115

20

```

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Asn Asp Thr
          20           25           30

```



# ES 2 741 936 T3

Tyr Tyr His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe  
50 55 60

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

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Gly Asn Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
100 105 110

Ala

<210> 116

<211> 104

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 116

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

Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr  
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Phe Thr Phe Gly  
85 90 95

Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100

15

<210> 117

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 117

```

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20          25          30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35          40          45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ala Ser Tyr Asn His Lys Phe
50          55          60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Leu Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Met Arg Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95

Ser Arg Ser Gly Asp Leu Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100         105         110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115         120

```

5 <210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 118

15

```

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20          25          30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35          40          45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu
65          70          75          80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr
85          90          95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100         105

```

# ES 2 741 936 T3

<210> 119

<211> 118

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 119

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Asn Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp  
35 40 45

Ile Gly Glu Val Asn Pro Asn Thr Gly Gly Ile Gly Tyr Asn Gln Lys  
50 55 60

Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala  
65 70 75 80

Tyr Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

15 <210> 120

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 120

25

# ES 2 741 936 T3

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly
1           5           10           15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
          20           25           30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35           40           45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
          50           55           60

Glu Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65           70           75           80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
          85           90           95

Leu Glu His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110

```

<210> 121

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 121

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1           5           10           15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
          20           25           30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
          35           40           45

Ala Thr Ile Ser Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
          50           55           60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
          85           90           95

Val Gly Gln Ser Tyr Ser Asp Tyr Val Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ala
          115          120

```

<210> 122

# ES 2 741 936 T3

<211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 122

10

```

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1          5          10          15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20          25          30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35          40          45

Pro Lys Leu Leu Ile Ser Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50          55          60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85          90          95

Thr His Val Pro Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100         105         110
  
```

<210> 123  
 <211> 115  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 123

# ES 2 741 936 T3

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Asn Ile Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Tyr Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Ser Asp Asn Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe  
 50 55 60

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

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Thr Thr Asn Thr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Thr  
 115

<210> 124

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 124

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
 85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

15

# ES 2 741 936 T3

<210> 125  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 125

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Thr	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ala	Phe	Thr	Asn	Tyr	20	25	30	
Leu	Ile	Glu	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Val	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Val	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	85	90	95	
Thr	Arg	Arg	Asp	Gly	Tyr	Phe	Phe	Pro	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	115	120										

<210> 126  
 15 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 126

# ES 2 741 936 T3

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly  
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln  
85 90 95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Ala Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 127

<211> 115

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 127

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Val Leu Val Arg Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Asn Asn Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Val Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ala  
115



<210> 128

<211> 112

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 128

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Leu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

15 <210> 129

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 129

25

# ES 2 741 936 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Arg Gly Ser Ser Thr Ile His Tyr Ala Asp Thr Val  
50 55 60

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

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Pro Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 130

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 130

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly  
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ile Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln  
85 90 95

Tyr Tyr Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

# ES 2 741 936 T3

<210> 131

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 131

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Met Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30

Trp Val His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Arg Asn Gly Arg Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

15 <210> 132

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 132

25

# ES 2 741 936 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1          5          10          15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr
          20          25          30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Thr Leu Leu Ile
          35          40          45

Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65          70          75          80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
          85          90          95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 133

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 133

```

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asn Thr Tyr Thr Glu Tyr
          20          25          30

Thr Met Gln Trp Val Lys Leu Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
          35          40          45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
          50          55          60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Lys Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Arg Ala Gly Leu Gly Asn Tyr Val Trp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
          100          105          110

Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 134

<211> 112

# ES 2 741 936 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
5 <221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 134

```

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1          5          10          15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
          20          25          30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35          40          45

Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
          50          55          60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80

Ser Ile Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
          85          90          95

Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
10          100          105          110

```

<210> 135  
<211> 119  
<212> PRT  
15 <213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"  
20  
<400> 135

# ES 2 741 936 T3

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Gln Leu Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Ser Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 136

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 136

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

15

ES 2 741 936 T3

65                      70                      75                      80

Ile Ser Ser Val Arg Ala Glu Asp Pro Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
                              85                      90                      95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 137

<211> 116

5 &lt;212&gt; PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 137

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala  
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu  
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser  
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr  
85 90 95

Tyr Cys Val Ser Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ala  
115

15

<210> 138

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 138

# ES 2 741 936 T3

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Ser Gly Arg  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys  
100 105

<210> 139

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 139

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Val Asn Pro Asn Ile Gly Gly Ile Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Met Gly Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 140



# ES 2 741 936 T3

<211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 140

10

```

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1          5          10          15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
          20          25          30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35          40          45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly Val Pro
          50          55          60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
          85          90          95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110
  
```

<210> 141  
 <211> 114  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 141

# ES 2 741 936 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Met Val Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly  
 35 40 45  
 Arg Val Asn Thr Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asp Gln Lys Phe Glu  
 50 55 60  
 Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met  
 65 70 75 80  
 Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Val  
 85 90 95  
 Ile Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110

Ser Ala

<210> 142

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 142

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
 20 25 30  
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser  
 85 90 95  
 Thr His Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 143

<211> 113

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
5 <221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 143

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Val	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	35	40	45	
Glu	Ile	His	Pro	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	50	55	60	
Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Val	65	70	75	80
Asp	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	85	90	95	
Gly	Gly	Asn	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	100	105	110	

10 Ser

<210> 144  
<211> 112  
<212> PRT  
15 <213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20  
<400> 144

# ES 2 741 936 T3

```

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
          20           25           30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35           40           45

Lys Val Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
          50           55           60

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

Pro Val Glu Asp Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
          85           90           95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105          110

```

<210> 145

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 145

```

Glu Val Gln Leu Glu Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1           5           10           15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
          20           25           30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35           40           45

Gly Ala Phe Tyr Pro Gly Asn Ser Gly Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
          50           55           60

Lys Asp Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95

Ser Arg Ser Gly Ser Gly Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
          100          105          110

Val Thr Val Ser Ala
          115

```

<210> 146

<211> 106

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
5 <221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 146

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Thr Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Thr Pro Pro Thr  
85 90 95

10 Phe Gly Ser Val Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 147

<211> 116

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20

<400> 147

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

# ES 2 741 936 T3

20

25

30

Asn Ile His Trp Val Lys Gln His Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Val Arg Gly Leu Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 148

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 148

Asp Ile Val Ile Thr Gln Asp Asp Leu Ser Asn Pro Val Thr Ser Gly  
1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys  
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Met Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Lys Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu  
85 90 95

Val Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

15

100

105

110

<210> 149

<211> 113

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

5

<400> 149

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ser Arg His Gly Trp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
100 105 110

Ala

10 <210> 150

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 150

20

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
20 25 30

# ES 2 741 936 T3

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 151

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 151

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Phe Ser Ser Thr Ala Phe  
65 70 75 80

Ile Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Arg Gly Gly Tyr Asp His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala  
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

15

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"



# ES 2 741 936 T3

<400> 152

```

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

Gln Arg Ala Thr Ile Pro Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
                20           25           30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
                35           40           45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala
50           55           60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
                85           90           95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys Arg
                100           105           110

```

5

<210> 153  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

15 <400> 153

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1           5           10           15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
                20           25           30

Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35           40           45

```

# ES 2 741 936 T3

Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Asn Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
50 55 60

Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Leu Tyr Met  
65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Arg Ser Gly Lys Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ala  
115

<210> 154

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 154

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly  
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

15

<210> 155

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 155

# ES 2 741 936 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30

Gly Met Gly Val Val Ser Trp Ile Arg Lys Thr Ser Gly Lys Gly Leu  
35 40 45

Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Trp Asp Asp Asp Lys Trp Tyr Asn Pro  
50 55 60

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

Val Phe Leu Ile Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr  
85 90 95

Tyr Cys Ala Thr Phe Tyr Gly Leu Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 156

<211> 113

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 156

Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly  
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Asn  
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Arg Ala Asp Asp Pro Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
85 90 95

Tyr Phe Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 157

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 157

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala  
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu  
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser  
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr  
85 90 95

Tyr Cys Val Ser Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ala  
115

15 <210> 158

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 158

25

# ES 2 741 936 T3

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met  
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Thr Pro Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 159

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 159

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Val Asn Pro Asn Thr Gly Gly Ile Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Asn Tyr Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 160

```

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1           5           10           15

Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
                20           25           30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Glu Thr Leu Ile
        35           40           45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Ile Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
        50           55           60

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Pro
        85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
        100           105

```

15 <210> 161

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 161

25

# ES 2 741 936 T3

Glu Val His Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Asn Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Asn Phe  
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Ser Ile Thr Ala Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala  
115

<210> 162

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 162

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met  
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Ser Pro Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 163

# ES 2 741 936 T3

<211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 163

10

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20          25          30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35          40          45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95

Ala Arg Ile Pro Ser Leu Arg Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100          105          110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115          120
  
```

<210> 164  
 <211> 112  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 164



# ES 2 741 936 T3

```

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Thr Ser
          20          25          30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35          40          45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
          50          55          60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65          70          75          80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
          85          90          95

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105          110

```

<210> 165

<211> 122

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 165

```

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1          5          10          15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Tyr
          20          25          30

Gly Ile Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
          35          40          45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Thr Ala
          50          55          60

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

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

Cys Ala Arg Met Val Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Phe Ala Tyr Trp
          100          105          110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
          115          120

```

<210> 166

# ES 2 741 936 T3

<211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 166

10

```

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
                20           25           30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
                35           40           45

Lys Pro Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
                50           55           60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85           90           95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
                100           105           110
  
```

<210> 167  
 <211> 117  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 167

# ES 2 741 936 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Arg Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ser Tyr Asn His Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Ser Gly Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ala  
 115

<210> 168

<211> 111

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 168

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Phe Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asn  
 20 25 30  
 Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gln Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
 65 70 75 80  
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Phe Tyr Cys Gln Gln Ser Ile  
 85 90 95  
 Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 169

<211> 115  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 169

10

```

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20          25          30

Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Asn Phe
50          55          60

Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85          90          95

Thr Arg Gly Leu Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ala Leu Thr
100         105         110

Val Ser Ser
115

```

<210> 170  
 <211> 108

15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 170

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

25

# ES 2 741 936 T3

```

1              5              10              15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Arg Ala Ser Ala Asn Ile Asn Ser
      20              25              30

Asn Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
      35              40              45

Ile Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
      50              55              60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
      65              70              75              80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro
      85              90              95

Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
      100              105

```

<210> 171

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 171

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20              25              30

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35              40              45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
      50              55              60

Arg Gly Lys Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
      65              70              75              80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95

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

Thr Val Ser Ser
      115

```

15

# ES 2 741 936 T3

<210> 172  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 172

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	1	5	10	15
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	20	25	30	
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	35	40	45	
Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	50	55	60	
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	65	70	75	80
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	85	90	95	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	100	105								

<210> 173  
 15 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 173

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	20	25	30	

25

# ES 2 741 936 T3

```

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
    35                                40                                45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ile Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                                55                                60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
    65                                70                                75                                80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    85                                90                                95

Ala Arg Thr Tyr Ser Tyr Tyr Ser Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
    100                                105                                110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    115                                120

```

<210> 174

<211> 112

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 174

```

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

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

Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro
    35           40           45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro
    50           55           60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
    65           70           75           80

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser
    85           90           95

Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
    100          105          110

```

15

<210> 175

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 175

```

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
          20           25           30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
          35           40           45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Glu Phe
          50           55           60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65           70           75           80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95

Ala Arg Ser Tyr Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
          100          105          110

Val Thr Val Ser Ser
          115

```

5

<210> 176

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

15 <400> 176

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1           5           10           15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
          20           25           30

```



# ES 2 741 936 T3

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 177

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 177

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Ser  
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

15

<210> 178

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 178

```

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
                20           25           30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
                35           40           45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
                50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Pro
                85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
                100           105

```

5

<210> 179  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

15 <400> 179

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
                20           25           30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
                35           40           45

```

# ES 2 741 936 T3

Gly Tyr Ile Tyr Pro Asp Asn Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ser Arg Ser Ile Thr Thr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 180

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 180

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asp  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Arg  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

15

<210> 181

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 181

# ES 2 741 936 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

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

Gly Asn Ile Phe Pro Asp Thr Thr Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Glu Tyr Tyr Asp Gly Thr Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 182

<211> 111

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 182

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr  
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

15

# ES 2 741 936 T3

<210> 183  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 183

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ser	Asp	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Ser	Gly	Lys	Gly	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	115														

<210> 184  
 15 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 184

# ES 2 741 936 T3

```

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

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

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
          35           40           45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Trp Ala Ser Thr Arg Lys Ser Gly
          50           55           60

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
65           70           75           80

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His
          85           90           95

Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
          100          105          110

Ile Lys

```

<210> 185

<211> 115

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 185

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
          20           25           30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35           40           45

Gly Glu Ile His Pro Asn Asn Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
          50           55           60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65           70           75           80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
          100          105          110

Val Ser Ser
          115

```

<210> 186

<211> 112

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 186

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1           5           10           15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
                20           25           30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
          35           40           45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
          50           55           60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65           70           75           80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
          85           90           95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110

```

15 <210> 187

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 187

25

# ES 2 741 936 T3

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu  
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser  
20 25 30

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu  
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Trp Asp Asp Asp Lys Trp Tyr Asn Pro Ser  
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val  
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
85 90 95

Cys Ala Thr Phe Tyr Gly Leu Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 188

<211> 114

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 188

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Glu Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Asn  
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
85 90 95

Tyr Phe Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
100 105 110

Lys Arg

15



# ES 2 741 936 T3

<210> 189

<211> 116

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10

<400> 189

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala  
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu  
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr  
65 70 75 80

Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

15 <210> 190

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 190

25

# ES 2 741 936 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asn  
20 25 30

Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gln Ser Gly Ile Pro Ala  
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile  
85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 191

<211> 114

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 191

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser  
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Asn Phe  
50 55 60

Glu Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Arg Gly Leu Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser

<210> 192

<211> 111

# ES 2 741 936 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 192

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
20 25 30

Gly Ile Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Gln Ser Gly Ile Pro Ala  
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile  
85 90 95

10 Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 193

<211> 115

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

20

<400> 193

# ES 2 741 936 T3

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asp Ser Tyr
          20          25          30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45

Gly Glu Ile His Pro Asn Asn Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
          50          55          60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65          70          75          80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
          100          105          110

Val Ser Ser
          115

```

<210> 194

<211> 115

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 194

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
          20          25          30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45

Gly Glu Ile His Pro Asn Asn Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
          50          55          60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

```

15

# ES 2 741 936 T3

65		70		75		80									
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Trp	Thr	Leu	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
			115												

<210> 195

<211> 115

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 195

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Asn	Tyr	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35				40						45			
Gly	Glu	Ile	His	Pro	Asn	Asn	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Trp	Thr	Leu	Phe	Thr	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser													
			115												

15

<210> 196

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 196

# ES 2 741 936 T3

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
          20          25          30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45

Gly Glu Ile His Pro Asn Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
          50          55          60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65          70          75          80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
          100          105          110

Val Ser Ser
          115

```

<210> 197

<211> 115

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 197

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
          20          25          30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45

Gly Glu Ile His Pro Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
          50          55          60

```

15

# ES 2 741 936 T3

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 198

<211> 115

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 198

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr  
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Trp Thr Leu Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

15

<210> 199

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 199

# ES 2 741 936 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala  
 20 25 30  
 Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Gly Glu Ile Arg Ser Lys Pro Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu  
 50 55 60  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser  
 65 70 75 80  
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Thr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 200

5 <400> 200  
000

<210> 201

10 <400> 201  
000

<210> 202

15 <400> 202  
000

<210> 203

20 <400> 203  
000

<210> 204

25 <400> 204  
000

<210> 205

30 <400> 205  
000

<210> 206

35 <400> 206  
000

<210> 207



<400> 207  
000

5 <210> 208

<400> 208  
000

10 <210> 209

<400> 209  
000

15 <210> 210

<400> 210  
000

20 <210> 211

<400> 211  
000

25 <210> 212

<400> 212  
000

30 <210> 213

<400> 213  
000

35 <210> 214

<400> 214  
000

40 <210> 215

<400> 215  
000

45 <210> 216

<400> 216  
000

50 <210> 217

<400> 217  
000

55 <210> 218

<400> 218  
000

60 <210> 219

<400> 219  
000

65 <210> 220

<211> 322  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 220

10  
 caaatgttgc tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga aaaggtctcc 60  
 ctgacctgca gtgccaaactc aactgtaagt ttcatgtact ggtaccagca gaagccaaga 120  
 tcctccccc caccctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180  
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctcttaca tcagcagcat ggaggtgaa 240  
 gatgctgcc cttattactg ccagcagtgg agtagtaact caccatcac gttcgggtgct 300  
 gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 221

<211> 354

15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 221

tctgatgtgc agcttcagga ctccaggacct ggccctggta aaccttctca gtctctgtcc 60  
 gtcacctgca ctgtcactgg ctactccatc acctgggggtt attactggaa ctggatccgg 120  
 cagtttccag gaaacaaact ggagtggatg ggtaacatac acaacagtgg tggcactaac 180  
 tacaacccat ctctcaagag tcgaatctct atcactcgag acacatccaa gaaccagttc 240  
 ttcttcgagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgcaaccaca 300  
 aactgggact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

25 <210> 222  
<211> 337  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35 <400> 222

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctggctgtgt cagttggaga gaaggtcact 60  
 atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagag ctacttggcc 120  
 tggatccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgttaa tctactgggc atccactagg 180  
 gaatctgggg tccctgaccg cttcacaggc agtggatcag ggacagattt cactctcacc 240  
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggcc gtttattact gcaagcaatc ttataatctt 300  
 cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 223  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10

<400> 223

caggttcagc tgcagcagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata	60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcact gaccatacta ttacttgat gaagcagagg	120
cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttatccta gagatggtag tactaagtac	180
aatgaggagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatcatat	300
agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a	351

15

<210> 224  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25

<400> 224

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact	60
atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga ttacttgggc atccactagg	180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttatttct gtcagcaata ttataactat	300
ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg aaa	333

30

<210> 225  
 <211> 357  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 225

40

# ES 2 741 936 T3

cagggtccaac tgcagcaacc tggggctgaa attgtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60  
tcttgcaagg cttctggcta cacctttacc gactattgga tgaactgggt aaaacagagg 120  
cctggacaag gccttgagtg gatcggagca attgatcctt ctgatagtta tactagctac 180  
aatccaaaat tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca cctcctccag ctcagcctac 240  
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagaagagga 300  
acccctggta aacccttgt ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 226

<211> 322

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 226

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 60  
atcacatgtc gagcaagtgc gaattattaac agtaatttag tatggtatca gcagaaacag 120  
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcggatgg tgtgccatca 180  
cggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattcctca agatcaacag cctgcagtct 240  
gaagattttg ggaattacta ctgtcaacat ttttggggta ctcctcggac gttcggtgga 300  
ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

15

<210> 227

<211> 348

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 227

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60  
tcttgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgtactgggt gaagcagaac 120  
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acaatgggtg tactgcctac 180  
aaccagaagt tcagaggcaa ggccacgttg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240  
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatatgat 300  
aaggggtttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 228

30 <211> 334

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 228

gacattgtgg	tcacccaatc	tccagcttct	ttggctgtgt	ctctggggca	gagagccacc	60
atctcctgca	gagccagtga	aagtgttgaa	tattatggca	caagtttaat	gcagtgggtc	120
caacagaaac	caggacagcc	acccaaactc	ctcatctatg	ctgcatccaa	cgtagaatct	180
ggggtccttg	ccaggtttag	tggcagtggt	tctgggacag	acttcagcct	caacatccat	240
cctgtggagg	aggatgatat	tgcaatgtat	ttctgtcagc	aagataggaa	ggttccttgg	300
acgttcggtg	gaggcaccaa	gctggaaatc	aaac			334

5 <210> 229  
 <211> 360  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 229

15	caggttactc	tgaaagagtc	tggccctggg	atattgcagc	cctcccagac	cctcagtcta	60
	acttgttctt	tctctgggtt	ttcactgaac	acatctggta	tgagtgtagg	ctgggttcgt	120
	cagccttcag	ggaggggtct	ggaatggctg	gccccattt	ggtggaatgg	tgataagtac	180
	tataaccag	ccctgaaaag	cgggtcaca	atctccaagg	atacctccaa	caaccaggtt	240
	ttctcaaga	tgcagctgt	ggcactgca	gatactgcca	catacttctg	tgctcgaata	300
	cggcaatatt	actatgctat	ggactactgg	ggtcaaggaa	cctcagtcac	cgtctcctca	360

<210> 230  
 <211> 337  
 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 25 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 230

gacattgtga	tgacacagtc	tccatcctcc	ctagctgtgt	cagttggaga	gaaggttact	60
atgagctgca	agtcagtc	gagcctttta	tatagtagca	atcaaagaa	ctacttggcc	120
tggtaccagc	agaaaccagg	gcagtctcct	aaactgctga	tttactgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tccctgatcg	cttcacaggc	agtggatctg	ggacagattt	cactctcacc	240
atcagcagtg	tgaaggctga	agacctggca	gtttattact	gtcagcaata	ttatagctat	300
ccgacgttcg	gtggaggcac	caagctggaa	atcaaac			337

30 <210> 231  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <221> fuente

# ES 2 741 936 T3

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 231

	caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg	60
	tcctgcaagg cttctggcta caccttcccc agctactgga tacactgtgt gaagcagagg	120
5	cctggacaag gccttgagtg gattggagtg attaatccta gcaacggtcg tactaactac	180
	aatgagaagt tcaagaacaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
	atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt cagggggggg	300
	acgggctata ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca	354

<210> 232

10 <211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 232

	gacatcaaga tgaccagtc tccatcttcc atgtatgcct ctctaggaga gagagtcact	60
	atcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa cctggttcca gcagaaacca	120
	gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tgatagatgg ggtcccatca	180
	aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggattat	240
	gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgact ttccgtggac gttcggtgga	300
20	ggcaccaagc tggaaatcaa ac	322

<210> 233

<211> 348

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

30

<400> 233

	cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
	tcctgcaagg cttctggcta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct	120
	ccaggaaagg gtttaaagtg gctgggctgg ataaacactg agactggcga gccaacatat	180
	tcagaagact tcaaggagc gtttgccctc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat	240
	ttgcagatca acaacctcaa aatgaagac acggctactt atttctgtgt taaaaataag	300
	ggctgggttg cttattgggg ccaagggact ctggctcactg tctctgca	348

35 <210> 234

<211> 338

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 234

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gagacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaaa ctctgatct acaaagtttc caaccgattt	180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctgggactt tatttctgct ctcaaagtac acttattccg	300
tacacgttcg gaggggggac caagctggac ataaaacg	338

<210> 235  
 10 <211> 342  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 235

caggttcacc tgcagcagtc tggaactgaa gtgatgaagc ctggggcctc agtgaagata	60
tcctgcaagg ctactggcta cacattcagt agctactgga tagagtggat aaagcagagg	120
cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttgcctg gaagtggtaa tactaacaac	180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacaatc actgcagata catcctccaa tatagcctac	240
atacaattaa gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc gggaggcccg	300
gcggcttact ggggccaaagg gactctggtc actgtctctg ca	342

20 <210> 236  
 <211> 341  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

30 <400> 236

gacatttgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagtctgtt cagttggaga gaaggttact	60
atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagctctct aaactgctga ttacttgggc atccactagg	180
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgaagactga agacctggca ctttattact gtcagcaata ttattggttt	300
ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g	341

<210> 237  
 35 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5

<400> 237

gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg	60
tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gacacctata tgcactgggt gaagcagagg	120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatgttaa tactaaatat	180
gaccogaagt tccagggcaa ggccactata acagcagaca catcctccaa cacagcctac	240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgt tagggggaat	300
gtttactggg gccaaaggac tctggtcact gtctctgca	339

10 <210> 238  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 238

20

gaaaatgtgc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc	60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
tcaggtgcct ccccaaaact ctggatttat agcacatcca acttggcttc tggagtccct	180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag	240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg attaccatt cagttcggc	300
tcggggacaa agttggtaat aaaac	325

<210> 239  
 <211> 366  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 30 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 239

35

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaaac ctggggcttt agtgatgatg	60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaagcagagc	120
catggacaga gccttgagtg gattggagag gttattcctt acaatgatga aactttctac	180
aaccggaagt tcaaggacaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag tacagcctac	240
atggagctcc ggagcctgac atctgaggac tctgcaatct attattgtgc aagaagacat	300
aggtacgacg ggtttcgta tgctatagac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc	360
tcctca	366



<210> 240  
 <211> 338  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10 <400> 240

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta tttagagtgg	120
ttcctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt	180
tctgggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg	300
tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacg	338

<210> 241  
 15 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 241

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgtg ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgtaagg cttctggata cacaatcact gactacaata tgaactgggt gaagcagagc	120
catggaaaga gccttgagtg gattggagtt attaatcctt acaacggtaa tactagatat	180
aaccagatgt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagatggggt	300
actacggtgg taggtgcgaa ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca	354

25

<210> 242  
 <211> 319  
 <212> ADN  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35

<400> 242

# ES 2 741 936 T3

caaattgttc tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga	120
tcctccccc aacctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttactactg ccagcagtgg agtaataacc caccacggt cggttctggg	300
accaagctgg agctgaaac	319

<210> 243

<211> 366

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 243

gacgtgaagc tcgtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ttggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcc a tgtcttgggt tcgccagact	120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attactagtg gtggtggtaa cacctactat	180
ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagtttgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaagggat	300
tactacggta gtagttacgt tatgtttgct tattggggcc aagggaactct ggtcactgtc	360
tctgca	366

15

<210> 244

<211> 319

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 244

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtgtgaat tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgc cttctggagt ccctgctcgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtacc caccacggt cggtgctggg	300
accaagctgg agctgaaac	319

30

<210> 245

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 245

	gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag gtaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
	tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
	caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acattggtgg tactggctac	180
	aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtacaca agtcctccag cacagcctac	240
	atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaacctat	300
5	agttactata gttacgagtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca	360

<210> 246

<211> 322

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 246

	gacatccaga tgacacaatc ttcacccctac ttgtctgtat ctctaggagg cagagtcacc	60
	attacttgca aggcaagtga ccacattaat aattgggttag cctgggtatca gcagaaacca	120
	ggaaatgctc ctaggctctt aatatctgggt gcaaccagtt tggaaactgg ggttccttca	180
	agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca gcattaccag tcttcagact	240
	gaagatgttg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta ttccgctcac gttcgggtgcg	300
	gggaccaagc tggagctgaa ac	322

20 <210> 247

<211> 369

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 247

30

	caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagttctg	60
	acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctacta tgggtgtagg ctggattcgt	120
	cagccttcag gaaagggtct agagtggctg gcagacattt ggtgggatga cagtaagtac	180
	tataatccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta	240
	ttctctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgcgcgaaag	300
	ggaaggacag ctcggtctac gagagggttt gcttactggg gccacgggac tctggctcact	360
	gtctctgca	369

<210> 248

<211> 327

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5

<400> 248

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccgcc	60
atctcttgca agcccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac	120
caacagaaac caggccagcc acccaaactc ctcatattatg ctgcatccaa tctagaatct	180
gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcacc aaattaatga cgatccgtgg	300
acgttcggtg gaggcaccaa gctgaaa	327

10 <210> 249

<211> 366

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 249

20

tctgatgtgc agcttcagga gtcaggacct ggccctggtga aaccttctca gtctctgtct	60
gtcacctgca ctgtcactgg ctactccatc accagtagtt atacctggaa ctggatccgg	120
cagtttccag gaaacaaact ggagtggatg ggctacatac attacagtgg tagcactaac	180
tacaacccat ctctcagaag tcgaatctct attactcgag acacgtccaa gaaccagtgc	240
ttcctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgcaagatcc	300
cgttattact acgatgctta cgggtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc	360
tctgca	366

25 <210> 250

<211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 250

35

gatgttgtgt tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgagga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagcattgta cacattaata gacacaccta cttaggatgg	120
tacctgcaga aaccaggcca gtcgctaaag ctccatgatg atgggggttc caaccgattt	180
tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tatgggagtt tattactgct ttcaaggtag acatgttcca	300
ttcacgttcg gctcggggac aaagtggaa ataaaaa	337

<210> 251  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10 <400> 251

cagatccaga tgatgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcaagg cttctgggta ttccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct acactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg gtttgccctc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat	240
ttgcagatca acaacctcaa aatgaggac atggctacat atttctgtac aagaggttac	300
tacggtagta gctacgatgc tttggactac tggggctcaag gaacctcagt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 252  
 <211> 337  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20

<400> 252

gacattgtga tgtcacagtc tccatccctc ctggctgtgt cagttggaga gaaggctcact	60
atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagag ctacttggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgttaa tctactgggc atccactagg	180
gaatctgggg tccctgaccg cttcacaggc agtggatcag ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgcaggctga agacctggcc gtttattact gcaagcaatc ttataatctt	300
cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac	337

25

<210> 253  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35

<400> 253

caggttcagc tgcagcagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggagcttc agtgaagata 60  
 tcctgcaagg tttctggcta caccttcaact gaccatacta ttacttgat gaagcagagg 120  
 cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttatccta gagatggtag tactaagtac 180  
 aatgaggagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
 atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatcatat 300  
 agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a 351

<210> 254

<211> 337

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 254

gatgttgtga tgaccagac tccactcaact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60  
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctta gaaagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120  
 ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgctaactct atctggtgtc taaactggac 180  
 tctggagtcc ctgacaggtt caccggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggat acaacatcct 300  
 cggcagttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 255

<211> 339

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 255

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60  
 tcctgcaagg cttcgggcta cacatctact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120  
 cctgtgcatg gcctggaatg gattggagggt attgatcctg aaactgggtg tactgcctac 180  
 aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct acttctgtac aagatgggtt 300  
 tcttactggg gccaggagac tctggtcact gtctctgca 339

<210> 256

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 256

gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaga aggagtcagt	60
ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca	120
aatggttctc caagacttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttct	180
aggtttagtg gcagtgggtc agggacagat tttactcttc gcatcaacag tctggagtct	240
gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtaatagct ggccactcac gttcggtgct	300
gggaccaagc tggagctgaa ac	322

5 <210> 257  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 257

15 cagggtccacc tgccgcagtc tagacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagata	60
tcttgcaagg cttctggcta cggcttcaca cgcagctata tacactgggt gaagcagagg	120
cctggacagg gcctagagtg gattggatat atttcttctg gaagtgggtg tactacctac	180
aatcagaagt ttaagggcaa ggcctcactg actgcagaca atccctccag cactgcctac	240
atgcatctca gtagcctgac atctgaggac tctgcgatct atttctgtgc aagagggggg	300
gtacggtact tcgatgtctg gggcgcaggg accacggtca ccgtctcctc a	351

20 <210> 258  
 <211> 325  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 258

30 gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc	60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgatgtag cctggtatca acagaaacca	120
gggcaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccg ggcacactgg agtccctgat	180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct	240
gaagacttgg cagattattt ctgtcagcaa tatagcagct atccgtacac gttcggaggg	300
gggacaaagc tggaaataaa acgsc	325

<210> 259  
 <211> 348  
 35 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 259

	gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
	tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
	caaggaaaga gcctagagtg gattggagaa attaatcctc acaatggtgg tactggctac	180
	aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacatcctac	240
	atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aggcggttac	300
5	ccggcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca	348

<210> 260

<211> 325

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 260

	gaaaatgtgc tcaccagtc tccagcaatc gtgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc	60
	atgacctgca gggccagctc aagtgttaatt tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
	tcaggtgcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acttggcttc tggagtccct	180
	gctcgcttca gtggcagtgc gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag	240
	gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg gttacccgct cacgttcgggt	300
	gctgggacca agctggagct gaaac	325

20 <210> 261

<211> 372

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 261

30

	gaagtgaagc tgggtggagtc tgagggaggc ttagtgcagc ctggaagtcc catgaaactc	60
	tcctgcacag cctctggatt cactttcagt gactattaca tggcttgggt ccgccagggt	120
	ccagaaaagg gtctagaatg ggttgcaaac attaatatg atggtagtag cacttactat	180
	ctggactcct tgaagagccg tttcatcatc tcgagagaca atgcaaagaa cattctatac	240
	ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccacgt attactgtgc aagagatgat	300
	tattacggta gtagcccaag ctactggtac ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacggtc	360
	accgtctcct ca	372

<210> 262

<211> 322

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial



<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5

<400> 262

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	60
atgacatgtc gagcaagtgg gaatatccac aattatttag tatggtatca gcagaaacag	120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgagta ctccctccgac gttcgggtgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa ac	322

10

<210> 263  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20

<400> 263

gaagtgaac ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga tgagctgggt ccgccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagacgattc caaaagtagt	240
gtcttcctgc aaatgaacaa cttaagaact gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg	300
cactattact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctccctca	357

25 <210> 264

<211> 322  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 264

35

gacatcaaga tgaccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact	60
atcacctgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca	120
gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagtag cctggagtat	240
gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccctccgac gttcgggtgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa ac	322

<210> 265  
<211> 354

<212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 265

	gaggtccagc tacaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctgggtcttc agtgaagata	60
	tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc	120
	catggaaaga gacttgagtg gattggatat atttatcctg acaatggtgg tgctggctac	180
	aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
	atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagatccatt	300
10	actacggctt ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgca	354

<210> 266

<211> 325

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20

<400> 266

	gaaaatgtgc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc	60
	ctgacctgca gggccagctc aagtatgagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
	tcaggtgcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acttggtctc tggagtcctt	180
	gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag	240
	gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtacagtg cttacccatt cacgttcggc	300
	tcggggacaa agttggaaat aaaac	325

25 <210> 267

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 267

35

	gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctagtgaaac ctggggcttt agtgaagatg	60
	tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tacactgggt gaagcagagc	120
	catggaaaga gccttgagtg gattggagaa attaatacctt acaatggtga gactttctac	180
	aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag tacagcctac	240
	atggaactcc ggagcctgac atctgaggac tctgcagtct attattgtgc aagaagggga	300
	tggtatctaa caggctatgc tatggactac tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc	360

	tca	363
	<210> 268	
	<211> 320	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
10	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"	
	<400> 268	
	caaattgttc tcaccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
	atgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga	120
	tcctccccc aacctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc	180
	ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagcat ggaggtgaa	240
	gatgctgcc cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc caccacgtt cggagggggg	300
	accaagctgg aaataaaacg	320
15	<210> 269	
	<211> 360	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"	
25	<400> 269	
	gaggtgcagc ttcaggagtc aggacctagc ctctgtgaaac cttctcagtc tcagtccttc	60
	acctgttctg tcactggcga ctccatcacc agtgattact ggaactggat ccggaatttc	120
	ccagggaaga aagttgagta catggggtac ataaactaca gtggtagcac ttactacaat	180
	ccatctctca aaagtcgaat ctccatcact cgagacacat ccaagaacca gtactacctg	240
	cagttgaact ctgtgacttc tgaggacaca gccacatatt actgtgcacg tacctcgtac	300
	tataataagt ttctaccatt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca	360
	<210> 270	
30	<211> 337	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"	
	<400> 270	

# ES 2 741 936 T3

```

gatgttttaa tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgagaga tcaagcctcc      60
atctcttgca gatctagtca gaggcttgta cacagaaatg gaaacaccta ttttcattgg      120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt      180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc      240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac atatgttccg      300
tggaagttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac      337

```

<210> 271

<211> 351

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 271

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc ccggaactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggaa tgcactgggt ccgtcaggct      120
ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagta acgatgttac catctactat      180
gcagacacag tgagggggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc      240
ttgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaccttct      300
aactgggtct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcttc a      351

```

15

<210> 272

<211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 272

```

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc cggcctgtca ctcttgagaga tcaagcctcc      60
atctcttgca gatctagtca gaggcttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg      120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt      180
tctggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc      240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaaatac acatgttcca      300
ttcacgttcg gctcggggac aaagtggaa ataaaaac      337

```

<210> 273

30 <211> 348

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 273

cagggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa attgtgaggc ctggggcttc agtgaagctg	60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttacc gactattgga tgaactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gatcggaaca attgatcctt ctgatatgta tactcgttac	180
aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catccttcag ctcagcctac	240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagtggggga	300
cggggggttg gttactgggg ccaagggact ccggtcactg tctctgta	348

5 <210> 274  
 <211> 319  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 274

caaattgttc tcaccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga	120
tcctcccca aacctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctactcgc	180
ttcagtgga gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg aatactaacc caccacgtt cggtgctggg	300
accaagctgg agctgaaac	319

<210> 275  
 <211> 365  
 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 25 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 275

gacgtgaagc tcgtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ttggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttgggt tcgccagact	120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtggtta cacctactat	180
ccagacagtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagtttgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaagggat	300
tactacggta ctagctacgt tatgtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc	360
tctgc	365

<210> 276  
 <211> 319  
 35 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 276

```

gaaaatgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc      60
atgacctgta gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcaagc      120
acctcccca aactctggat ttatgacaca tccaaactga cttctggagt cccaggtcgc      180
ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcaacat ggaggtgaa      240
gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cactcacgtt cggctcgggg      300
acaaaattgg aaataaaac                                          319
    
```

<210> 277  
 10 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 277

```

gacgtgaagc tgggtggagtc ggggggaggc ttagtgaggc ctggagggtc cctgaaactc      60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agatatacca tgtcttgggt tcgccagaca      120
ccggagaaga ggctggagtg ggccgcaacc attaatagtg gtggtagtaa cacctactat      180
ccagacagtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc      240
ctgcaaatga gcagctctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtac aaatggtaac      300
20 cactggggcc aaggcaccac tctcacagtc tcctca                                          336
    
```

<210> 278  
 <211> 319  
 <212> ADN  
 25 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

30 <400> 278

```

gaaaatgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc      60
atgacctgta gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcaagc      120
acctcccca aactctggat ttatgacaca tccaaactga cttctggagt cccaggtcgc      180
ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcaacat ggaggtgaa      240
gatgttgcca cttattactg ttttcagggg agtgggtacc cactcacgtt cggctcgggg      300
acaaaattgg aaataaaac                                          319
    
```

35 <210> 279  
 <211> 342  
 <212> ADN

# ES 2 741 936 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 279

```
caggtgcaac tgcagcagcc tgggtctgtg ctggtgaggc ctggagattc agtgaagctg      60
tcgtgcaagg cttctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagc      120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatcctc atagtggtag tactaactac      180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctac      240
gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt aggtggtcac      300
tacgactact ggggccaaag caccactctc acagtctcct ca                          342
```

10

<210> 280

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20 <400> 280

```
agttttgtga tgacccaaac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc      60
ataacctgca aggccagtca gagtgtgaat aatgatgtag cttggtacca acagaagcca      120
gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacactgg agtccctgat      180
cgcttactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct      240
gaagacctgg cagtttatct ctgtcagcag gattatagct ctctcggac gttcggtgga      300
ggcaccaagc tggaaatcaa ac                          322
```

25

<210> 281

<211> 359

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35 <400> 281

```
caggtccaac tgcagcagcc tgggtctgag cttgtgaagc ctggggcctc aatgaagctg      60
tcctgcaagg cttctggcta cactttcacc agctactgga taaactgggt gaagcagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttttcctg atactactac tactaactac      180
aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctat      240
atgcagctca gcagcctgac atctgacgac tctgcggtct attattgtgc aaggagtag      300
tacgatggta cctacgatgc tatggattac tggggccaag gaacctcagt caccgtctc      359
```

<210> 282

<211> 320  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 282

10  
 caaatgttgc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtctcc 60  
 atgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120  
 acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180  
 ttcagtggca gtgggtctgg gtcctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggtgaa 240  
 gatgctgcc cttattactg ccagcagtg agtagcacc ccccccagtt cggagggggg 300  
 accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 283

<211> 357

15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 283

25  
 gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60  
 tcctgcaagg cttctgggta ctcatcact gactactaca tgcgctgggt gaagcaaagt 120  
 cctgaaaaga gccttgagt gattggagag attaatccta gcaactggtg tactacctac 180  
 aaccagaact tcaaggccaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240  
 atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagggggg 300  
 tacttcttgt actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 357

<210> 284

<211> 337

30 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente

35 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 284

gatgttgtga tgaccagac tccactcact ttgtcgggta ccattggaca accagcctcc 60  
 atctcttgca agtcaagtca gagcctotta gaaagtgat gaaagacata tttgaattgg 120  
 ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgccataatct atctggtgtc taaactggac 180  
 tctggagtcc ctgacaggtt cacgggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240  
 agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtat acaacatcct 300  
 cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337



<210> 285  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10

<400> 285

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg	60
tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca	120
cctgtgcatg gcctggaatg gattggagggt attgatcctg aaactggtgg tactgcctac	180
aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct acttctgtac aagatgggtt	300
tcttactggg gccagggac tctggtcact gtctctgca	339

15 <210> 286  
 <211> 334  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 286

25

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgcat ctctggggca gagggccacc	60
atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctagct atagttatat gcactggtac	120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct	180
gggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg aggaggatac tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtgg	300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac	334

<210> 287  
 <211> 363  
 30 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 35 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 287

# ES 2 741 936 T3

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120  
 ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatat attagtagtg gcagtagaac catctactat 180  
 gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240  
 ctgcaaatga ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagggtttac 300  
 tacggaagta cctacgggta ttctgatgtc tggggcacag ggaccacggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 288

<211> 335

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 288

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgcat ctctggggca gagggccacc 60  
 atctcatgca gggccagtca aagtgtcagt acatctagct atagttatat gcactgggtac 120  
 caacagaagc caggacatcc acccaaaactc ctcatcaggt atgcatccaa cctagagtct 180  
 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 240  
 cctgtggagg aggaggatac tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtac 300  
 acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg 335

<210> 289

<211> 357

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 289

gaggtccagc ttcagcagtc aggacctgag ctggtgaaac ctggggcctc agtgaagata 60  
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagagc 120  
 catggaaagc gccttgagtg gattggatat attcatcctt acaatggtgg tagtggctac 180  
 aaccagaagt tcaagaggaa ggccacattg actgtagaca attcctccaa cacaacctac 240  
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcttat 300  
 gattacgaca cctggtttgg ttactggggc caagggactc tggtcactgt ccgtgca 357

30

<210> 290

<211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 290

	gatgttgtgc tgaccagac tccactcact ttgtcgggta ccattggaca accagcctcc	60
	atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tatagtgatg gaaagacata tttgaattgg	120
	ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaactct atctgggtgc taaactggac	180
	tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tttgggactt tattattgct ggcaaggtag acattttccg	300
5	tggaagttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac	337

<210> 291

<211> 341

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 291

	gaagtgaac ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
	tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga taaactgggt ccgccagtct	120
	ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa atcagaatga aatctaataa ttatgcaaca	180
	cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagttgt	240
	gtctacctgc aaatgaacaa cttaagacct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg	300
	gggggctact ggggccaaagg caccactctc accgtctcct c	341

20 <210> 292

<211> 341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 292

30

	gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact	60
	atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
	tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg	180
	gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
	atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttatttct gtcagcaata ttataactat	300
	ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g	341

<210> 293

<211> 350

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 293

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatggcctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat	180
gctgatgact tcaagggacg gtttgccctc tctttggaaa cctctgccag cactgcctct	240
ttgcagatca tcaacctcaa aatgaggac acggctacat atttctgtgc aaggatcggc	300
gatagtagtc cctctgacta ctggggccag ggcaccactc tcacagtctc	350

<210> 294

10 <211> 325

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 294

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc	60
atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca	180
cctcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag	240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc gacgttcggt	300
ggaggcacca agctggaaat caaac	325

20

<210> 295

<211> 363

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

30

<400> 295

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcaagg cttctgatta taccttcaca gacttttcaa tacactgggt gaggcagtct	120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactggtga gccaacagtt	180
gcagaagact tcaagggacg gtttgccctc tctttggaga cctctgccag cactgccttt	240
ttgcagatct acaacctcaa aatgaggac tcggcaacat atttctgtgc tagggggcgt	300
tactacggcc atgactatgc tatggactac tggggcaag gaacctcagt caccgtctcc	360
tca	363

35 <210> 296

<211> 323

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 296

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	60
atcacatgtc gagcaagtgg gaatcttcac aattatttag catggtatca gcagaaacag	120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
gaagattttg ggacttattt ctgtcaacat ttttgagta ttctcccccac gttcgggggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acg	323

<210> 297

<211> 357

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20

<400> 297

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctgggggatc catgaaactc	60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactattgga tgaactgggt ccgccagtct	120
ccagagaagc ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt	240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccaga	300
ctctgggact ttgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca	357

25 <210> 298

<211> 319

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 298

35

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
atatcctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatatact ggtaccagca gaagccagga	120
tcctccccc aaccctggat ttatgcgaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctgc	180
ttcagtgga gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtat catagttacc cgtggacgtt cggtggaggc	300
accaagctgg aaatcaaac	319

<210> 299  
<211> 375  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10 <400> 299

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg	60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttttggtt tgggtgtagg ctggattcgt	120
cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacagattt ggtgggatga ttataagtac	180
tataaccag cctgaagag tcggctcaca atctccaagg atacctcaa aaaccaggta	240
ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaatc	300
ggatattact ccggtagtag ccgttgctgg tacttcgatg tctggggcac agggagcacg	360
gtcacagtct cctca	375

<210> 300  
<211> 323  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20

<400> 300

agtattgtga tgaccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttgcc	60
ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgtag cttaggtacca acagaagcca	120
gggcagtctc ctacactgct gatatcctat gcatccaatc gctacactgg agtccctgat	180
cgcttactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtcaggct	240
gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag ggttatagct ctccgttcac gttcggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaa acg	323

25

<210> 301  
<211> 350  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30

<220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35

<400> 301

caggttcagc tgcaacagtc tgacgctgag ttggtgaaac ctggggcttc agtgaagata	60
tcctgcaagg ctgctggcta caccttact gaccttacta ttcactgggt gaaacagagg	120

# ES 2 741 936 T3

cctgaacagg gcctggagtg gattggatat atttatcctg gagatagtaa tactaagtac 180  
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagata aatcctccag cactgcctat 240  
atgcagctca acagcctgac atctgaggat tctgtagtgt atttctgtgc aagaatgatt 300  
actccttact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc 350

<210> 302

<211> 322

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 302

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcct ctgtgggaga aactgtcacc 60  
atcgcatgtc gagcaagtgg gaattattcac aattatttaa catggtatca gcagagacag 120  
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagttgg tgtgccatca 180  
aggttcagtg gcagtggctc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240  
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggaata ctctccgac gttcggtgga 300  
ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

15

<210> 303

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 303

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60  
tcctgtgttg cctctggaat cattttcagt aactactgga tgaattgggt ccgccagtct 120  
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttattcaaca 180  
cattatgagg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240  
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg 300  
cactattact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca 357

<210> 304

30 <211> 323

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 304

# ES 2 741 936 T3

gatataccaga tgacacagac tacatccctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60  
atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120  
gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180  
aagttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240  
gaagatatcg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtacac gttcggaggg 300  
gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 305

<211> 357

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 305

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact 120  
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcagcc attaatagta atggtggttag cacctactat 180  
ccagacactg tgaagggccg actcaccatc tccagagaca atggcaagaa caccctgtac 240  
ctgcaaataa gcagtctgag gtctgaggac acagccttgt attactgtgt aagggatgat 300  
ggttactacg ttttctttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

15

<210> 306

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 306

gacataccaga tgacacaatc ttcacccctac ttgtctgtat ctctaggagg cagagtcacc 60  
attacttgca aggcaagtga ccacattaat aattgggttag cctggtatca gcagaaacca 120  
ggaaatgctc ctaggctctt aatatctggt gcaaccagtt tggaaactgg gggtccttca 180  
agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca gcattaccag tcttcagact 240  
gaagatggtg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta ctccctccac gttcggtgct 300  
gggaccaagc tggagctgaa ac 322

30

<210> 307

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"



<400> 307

cagggtgcagc tgaagcagtc aggcacctggc ctagtggcgc cctcacagag cctgtccatc	60
acatgcactg tctctgggtt ctcattaacc agctatgggt tagactgggt tcgccagtct	120
ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggggtg gtggaagcac aaattataat	180
tcagctctca aatccagact gagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta	240
aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag tggagactac	300
gatggtagcc tctggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca	357

5 <210> 308  
 <211> 337  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 308

gatattgtga taaccagga tgaactctcc aatcctgtca cttctggaga atcagtttcc	60
atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta tataaggatg ggaagacata cttgaattgg	120
tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctctctgatct atttgatgtc caccctgca	180
tcaggagtct cagaccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc	240
agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatcct	300
cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac	337

<210> 309

<211> 339

20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 309

gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgtag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact	120
ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtacttt cacctactat	180
ccagacagtg tgaaggggcg attcaccgtc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgttc aagacatggg	300
tggggctggg gccaaaggac tctggtcact gtctctgca	339

<210> 310

<211> 322

35 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 310

	gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	60
	atcacatgtc gagcaagtgg gaatatccac aattatttag catggtatca gcagaaacag	120
	ggaaaatctc ctccagctcct ggtctataat gcaaaagcct tagcagatgg tgtgccatca	180
	aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
	gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagta ttctccgac gttcggtgga	300
5	ggcaccaagc tggaaatcaa ac	322

<210> 311

<211> 357

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 311

	gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
	tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aactactgga tgaactgggt ccgccagtct	120
	ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca	180
	cattatgctg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt	240
	gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagtt gaagacactg ccatttatta ctgtaccagg	300
	cactatgact atgctatgga ctactggggc caaggaacct cagtcaccgt ctctca	357

20 <210> 312

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 312

30

	gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc	60
	atcacatgtc gagcaagtgg gaatatccac aattatttag catggtatca gcagaaacag	120
	ggaaaatctc ctccagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
	aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca ggatcaacag cctgcagcct	240
	gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagta ctctccgac gttcggtgga	300
	ggcaccaagg tggaaatcaa ac	322

<210> 313

<211> 357

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 313

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtacaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt gactactgga tgaactgggt ccgccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtt ggttgctgaa attagattga tatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt	240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg	300
cactattact atgcttttga ctactggggc caaggaacct cagtcaccgt ctctca	357

<210> 314  
 10 <211> 341  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 314

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctaactgtgt cagttggaga gaaggttact	60
ttgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtacca atcaaaagat ctacttggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtcctct aaactgctga ttactgggc atccactagg	180
20 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcgcc	240
atcagcaatg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat	300
ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g	341

<210> 315  
 25 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 30 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 315

gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagag cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg	60
tcctgcacag cttctggctt caacattaat gacacctatt accattgggt gaagcagagg	120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatgttaa tactaaatat	180
gaccogaagt tccagggcaa ggccaactta acagcagaca catcctccaa cacagcctac	240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgg tagggggaat	300
35 gcttactggg gccaaaggac tctggtcact gtctctgca	339

<210> 316  
 <211> 313  
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 316

```

    caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga ggagatcacc      60
    ctaacctgca gtgccagttc gagtgttaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc      120
    acttctccca aactcttgat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt cccttctcgc      180
    ttcagtggca gtgggtctgg gaccttttat tctctcaca tcagcagtgt ggaggctgaa      240
    gatgctgccg attattactg ccatcagtgg agtagtttca cgttcggctc ggggacaaag      300
    ttggaaataa aac                                     313

```

10

<210> 317

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20 <400> 317

```

    gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
    tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactcctaca tgaactgggt gaagcagagt      120
    catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta acaatgggtg tgctagctac      180
    aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg acagtagaca aatccctcag cacagcctac      240
    atgcgcctca acagcctgac atctgaggac tctgcggctc attactgttc aagatctgga      300
    gacctttatt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      360

```

<210> 318

25 <211> 320

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 318

```

    caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
    atgacctgca gtgccagctc aagtataagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc      120
    acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc      180
    ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcaacat ggaggctgaa      240
    gatgctgcc aattattactg ccagcagtgg agtagtacc caccacgtt cggagggggg      300
    accaagctgg aaataaaaacg                                     320

```

35

<210> 319

<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 319

10 gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60  
tcctgcaagg cttctggata tatatttact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120  
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta aactgggtgg tattggctac 180  
aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240  
atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatggc 300  
aattattgct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 320

<211> 334

15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 320

gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggaaac atcagcttcc 60  
atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcactactta tttgtattgg 120  
tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcttgattt atcagatgtc caaccttgcc 180  
tcaggagtcc cagagaggtt cagtagcagt gggtcaggat ctgatttcac actgagaatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtggt tattactgtg ctcaaaatct agaacatccg 300  
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac 334

25 <210> 321  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35 <400> 321

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactatggca tgtcttgggt tcgccagact 120  
ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtactg gtggtactta cacctactat 180  
ccagacagtg tgaaggggag attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240  
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgt aggacagtcc 300  
tatagtgact acgtctcgtt tgcttattgg ggccaaggga ctgaggtcac tgtctctgca 360

<210> 322  
 <211> 338  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10

<400> 322

gatgttgga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct ccaaagtttc caaccgattt	180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac tctcaagatc	240
agcagagtgg aggctgaaga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct	300
cccatgttcg gaggggggac caggctggaa ataaaacg	338

15

<210> 323  
 <211> 345  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25

<400> 323

gaggttcagc tgcagcagtc tggggtgag cttctgaagc caggggcctc agtcaagttg	60
tcctgcacag cttctggcct caacattaaa gactactata tacactgggt gtaccagagg	120
cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg agagtgataa tactttatat	180
gaccogaagt tccagggcaa ggccagtata acagcagaca catcctccaa cacagcctac	240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtac tactaatacc	300
ccttttgctt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctaca	345

30

<210> 324  
 <211> 337  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 324

40

# ES 2 741 936 T3

```

gatgttttga tgacccaaac tccactotcc ctgcctgtca gtcttgagaga tcaagcctcc      60
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg      120
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt      180
tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc      240
agtagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattattgct ttcaaggttc acatgttcca      300
ttcacgttcg gctcggggac aaagttggaa ataaaaac      337

```

<210> 325

<211> 360

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 325

```

caggtccagt tgcaacagtc tggagctgaa ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg      60
tcttgcaaga cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg      120
cctggacagg gccttgagtg gattgggggtg attaatcctg gaagtgggtg tactaactac      180
aatgagaagt tcaaggtcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccag cactgcctac      240
atgcagctca ccagcctgac atctgatgac tctgcgggtct atttctgtac aagaagggat      300
ggttacttct ttccctgggt tgccttactgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca      360

```

15

<210> 326

<211> 340

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 326

```

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact      60
atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc      120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga ttacttgggc atccactagg      180
aaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc      240
atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcacataa ttatagctat      300
ccgctcacgt tcgctgctgg gaccaagctg gagctgaaac      340

```

<210> 327

30 <211> 345

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 327

cagggtgcaac tgcagcagcc tgggtctgtg ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg	60
tcctgcaagg ctctctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatccta ataatggtag tactaactac	180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctac	240
gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatggact	300
5 ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca	345

<210> 328

<211> 337

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 328

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttactttgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctctgatct acaaagtttc caaccgattt	180
tctgggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcgc actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttccg	300
tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac	337

20 <210> 329

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 329

30

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc ccggaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt ccgtcaggct	120
ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatat attagtctg gcagtagtac catccactat	180
gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc	240
ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aaggcctttc	300
aactggtact tcgatgtctg gggcgcaggg acaacggtca ccgtctctc a	351

<210> 330

<211> 340

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente



<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 330

5	gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact	60
	atgacctgca agtccagtc gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
	tggtagcagc agaaaccagg gcagctctct aaactactaa ttacttgggc atccactagg	180
	gaatctgggg tccctgatcg cttcataggg agtggctctg ggacagattt cactctcacc	240
	atcagcagtg tgaaggctga agacctggca atttattact gtcagcaata ttatcgctat	300
	ccgctcacgt tcgggtgctgg gaccaaactg gagctgaaac	340

<210> 331

10 <211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 331

	caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgcgtctg	60
	tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactggg tacactgggt gaagcagagg	120
	cctggacaag gccttgagtg gattggagtg attaatccta gaaacggctg taacaattac	180
	aatgagaagt tcaagaccaa ggccacactg actgtagaca aatcatccag cacagcctac	240
	atgcaactca gcagcccgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc acgagaggat	300
	tacgacgggg gggactatgc tatggactac tggggtaag gaacctcagt caccgtctcc	360
20	tca	363

<210> 332

<211> 322

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

30

<400> 332

	gatataccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtcggcct ctctgggaga cagggtcacc	60
	atcagttgca gtgcaagtca gggcattaac aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
	gatggaactg ttactctct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatcc	180
	aggttcagtg gcagtggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct	240
	gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcgggtgga	300
	ggcaccaagc tggaatcaa ac	322

35 <210> 333

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5

<400> 333

gaggtcgagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc cgggggcttc agtgaagata	60
tcctgcaaga cttccggaaa cacatacaact gaatacacca tgcagtgggt gaagctgagc	120
catggaaaga gccttgagtg gattggaggt attaatccta acaatggtat tactagttac	180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgaa atctgaggat tctgcagtct attactgtgc aagagcggga	300
cttggttaact acgtttgggc tatggactac tggggtcaag gagcctcagt caccgtctcc	360
tca	363

10 <210> 334  
 <211> 337  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 334

20

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacaataatg gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaac ctctctgatct acaaagtttc caaccgattt	180
tctggggctcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcatagtgg aggctgagga tctgggactt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct	300
cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac	337

<210> 335  
 <211> 357  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 30 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 335

35

caggtccagc ttccgcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaatac	60
tcctgcaagg cttctggctt cacctttact tcctactgga tgcactgggt aaaacagagg	120
cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcactgatta tactgagtac	180
aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcaactgg gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcttcc	300
tacggtagta gccccttga ttattggggc caaggctcca ctctcacagt ctctca	357

<210> 336  
 <211> 340  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10 <400> 336

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt ctggttgaga gaaggttact	60
atgaactgcg agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg	180
gattctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgagggctga agaccggcca gtttattact gtcagcaata ttatagctat	300
ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgagac	340

<210> 337  
 15 <211> 348  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 337

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcttgcgctg cctctggatt cacttttagt gacgcctgga tggactgggt ccgccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa ataagaagca aagctaataa tcatgcaaca	180
tactatgctg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt	240
gcctacctgc aaatgaacag cttaagagct gaagacactg gcatttatta ttgtgtttca	300
acaggggactt cttactgggg ccaagggact ctggctactg tctctgca	348

25

<210> 338  
 <211> 319  
 <212> ADN  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35

<400> 338

# ES 2 741 936 T3

```

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
atgacctgca gtgccagctc aagtgttaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc      120
acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctcctcgc      180
ttcagtggcc gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcattgg agtagtaacc caccacgtt cggtgctggg      300
accaagctgg agatgaaac                                                    319

```

<210> 339

<211> 348

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 339

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggaga cacattcact gactacaaca tacactgggt gaagcagaac      120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta acattgggtg tattggctat      180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aatggggagg      300
tggtacttcg atgtctgggg cgcagggacc acggtcaccg tctcctca                    348

```

15

<210> 340

<211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 340

```

gatattgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttgagga tcaagcctcc      60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg      120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acagagtttc caaccgattt      180
tctggggctcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcacgac      240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatcttcct      300
cggacgttcg gtggaggcac caagctggag atcaaac                                337

```

30

<210> 341

<211> 345

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 341

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag atggtgaagc ctggggcttc agtgaagata	60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgcactgggt gaaacagagc	120
catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatacta acaatgggtg aactagctac	180
gaccagaagt tcgagggcaa ggccacattg actgttgaca aatcttccag cacagcctac	240
atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt aatccctgcc	300
tggtttgctt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca	345

5 <210> 342  
 <211> 337  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 342

gatattgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta ttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acagagtttc caaccgattt	180
tctggggctcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcacgac	240
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatcttcct	300
cggacgttcg gtggaggcac caagctggag atcaaac	337

<210> 343

<211> 342

20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 343

caggtgcaac tgcagcagtc tgggtctgtg ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg	60
tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatccta atagtgggaa tactaattac	180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgtagaca catcctccag cacagcctac	240
gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aggtggtaac	300
tacgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct ca	342

30 <210> 344  
 <211> 335  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 344

gacattgtgc	tgaccaatc	tccagcttct	ttggctgtat	ctctagggca	gagggccacc	60
atatcctgca	gagccagtga	aagtgttgat	agttatggca	atagttttat	gcactggtac	120
cagcagaaac	caggacagcc	acccaaagtc	ctcatctatc	gtgcatccaa	cctagaatct	180
gggatccctg	ccaggttcag	tggcagtggg	tctaggacag	acttcaccct	caccattaat	240
cctgtggagg	atgaagatgt	tgcaacctat	tactgtcagc	aaagtaatga	ggatccgtac	300
5 acgttcgggg	gggggaccaa	gctggaaata	aaacg			335

<210> 345

<211> 351

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 345

gaggttcagc	tcgagcagtc	tgggactgtg	ctggcaaggc	ctggggcttc	agtgaagatg	60
tcctgcaagg	cttctggcta	cacctttacc	agctactgga	tgactgggt	gaaacagagg	120
cctggacagg	gtctggaatg	gattggcgct	ttttatcctg	gaaacagtgg	tacttattac	180
aacaaaaaat	tcaaggacaa	ggccaaactg	actgcagtca	catctgccag	cactgcctac	240
atggagctca	gcagcctgac	aatgaggac	tctgcggtct	attactgttc	aagatcaggg	300
tcaggaaggt	ttgcttactg	gggccaaggg	actctggtca	ctgtctctgc	a	351

20 <210> 346

<211> 319

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 346

30

caaattgttc	tcacccagtc	tccagcaatc	atgtctgcat	ctccagggga	gaaggtcacc	60
atgacctgca	gtgccagctc	aagtgtgagt	tacatgact	ggtaccagca	gaagtcaggc	120
acctcccca	aaagatggat	ttatgacaca	tccaaactgg	cttctggagt	ccctgctcgc	180
ttcagtggca	gtgggtctgg	gacctcttac	tctctcacia	tcagcagcat	ggagactgaa	240
gatgctgcc	cttattactg	ccagcagtgg	agtaataccc	caccacgtt	cggctcgggtg	300
acaaagttgg	aaataaaac					319

<210> 347

<211> 348

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 347

gaggtccagc	tgcaacagtc	tggacctgag	ctaataaagc	ctggggcttc	agtgaagatg	60
tcttgcaagg	cttctggata	cacattcact	gaccacaaca	tacactgggt	gaaacagcac	120
caaggaaaga	gcctagagtg	gataggagaa	attaatccta	acactggtgg	tactggctac	180
aaccagaagt	tccaaggcaa	ggccacaatg	actgtagaca	agtcctccag	cacagcctac	240
atggaactcc	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcagtct	attactgtgt	tagaggactg	300
tacttctttg	actactgggg	ccaaggcacc	actctcacag	tctcctca		348

<210> 348

10 <211> 337

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 348

gatattgtga	taaccagga	tgatctctcc	aatcctgtca	cttctggaga	atcagtttcc	60
atctcctgca	ggtctagtaa	gagtctccta	tataaggatg	ggaagacata	cttgaattgg	120
tttctgcaga	gaccaggaca	atctcctcag	ctcctgatct	atttgatgtc	caccggtgca	180
tcaggagtct	cagaccggtt	tagtggcagt	gggtcaggaa	cagatttcac	cctggaaatc	240
agtagagtga	aggctgagga	tgtgggtgtg	tattactgtc	aacaacttgt	agagtatcct	300
cggacgttcg	gtggaggcac	caagctggaa	atcaaac			337

<210> 349

25 <211> 339

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 349

gaggtgcacc	tggtggagtc	tgggggagac	ttagtgaagc	ctggagggtc	cctgaaactc	60
tctgtgcag	cctctggatt	cactttcagt	agctatggca	tgtcttgggt	tcgccagact	120
ccagacaaga	ggctggagtg	ggtcgcaacc	attagtagtg	gtgggtactta	cacctactat	180
ccagacagtg	tgaaggggcg	attcaccatc	tccagagaca	atgccaagaa	caccctgtat	240
ctgcaaata	gcagtctgaa	gtctgaggac	acagccatgt	attactgttc	aagacatggg	300
tggggctggg	gccaaggagc	tctggtcact	gtctctgca			339

<210> 350

<211> 319

<212> ADN

# ES 2 741 936 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 350

```

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
atgacctgca gtgccagctc aagtgttagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc      120
acctcccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc      180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcagcat ggaggtgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtacct caccacgtt cggctcgggg      300
acaaagttgg aaataaaac                                     319

```

10

<210> 351

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20 <400> 351

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac      120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccca acactggtgg tactggctac      180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agttttccag cacagccttc      240
attgagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcaatct attactgtac aagagggggg      300
tacgaccact attggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca      360

```

<210> 352

25 <211> 335

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 352

```

gacattgtgc tgacccaatt tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagggccacc      60
ataccctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactgggtc      120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct      180
gagatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccattaat      240
cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtcatga ggatccgtac      300
acgttcggag gggggaccaa gatggaaata aaacg                                     335

```

35

<210> 353



<211> 351  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 353

10 gaggttcagc tgcagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60  
tcctgcaagg cttctggcta tacctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120  
cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaagaatga tactacctac 180  
aaccagaagt tcaagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactttatac 240  
atggagctca gcagcctgac aatgaggac tctgcggctc attactgtac aagatctgga 300  
aagggttact ttgcttactg gggccaaggg actctgggtc ctgtctctgc a 351

<210> 354

<211> 337

15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 354

gatgttgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc 60  
atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120  
tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctccctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttcct 300  
ccgacgttcg gtggaggcac caaactggaa atcaaac 337

25 <210> 355  
<211> 354  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35 <400> 355

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60  
acttgttctt tctctgggtt ttactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120  
aagacttcag gaaagggctc ggaatggctg gcacacattt tctgggatga tgacaagtgg 180  
tataatccat ccctgaagag cgggtcaca atctccaagg ctacctccag caaccaggta 240  
ttctcatcac tcaccagtgt ggatactgcc gatactgcca catactactg tgctaccttc 300  
tatgggtctct actttgccta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 356  
 <211> 340  
 <212> ADN  
 5 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10

<400> 356

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt ctgttggaga gaaggttact	60
atgaactgcg agtccagtca gagcctttta tataatagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg	180
gattctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgagggctga tgaccggca gtttattact gtcagcaata ttttaactat	300
ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaac	340

15

<210> 357  
 <211> 348  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25

<400> 357

gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcttgcgctg cctctggatt cacttttagt gacgcctgga tggactgggt ccgccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa ataagaagca aacctaataa tcatgcaaca	180
tactatgctg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagatgattc caaaagtagt	240
gcctacctgc aatgaacag ctttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtgtttca	300
acaggggactt cttactgggg ccaagggact ctggctactg tctctgca	348

30

<210> 358  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 358

40

# ES 2 741 936 T3

```

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc      60
atgacctgca gtgccagctc aagtataagt tacatgcaact ggtaccagca gaagtcaggc      120
acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc      180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcagcaacat ggaggtgaa      240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtg agtagtacc caccacgtt cggagggggg      300
accaagctgg aaataaaaacg g      321

```

<210> 359

<211> 351

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 359

```

gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
tcctgcaagg cttctggata tatatttact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac      120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa gttaatccta aactgggtgg tattggctac      180
aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac      240
atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatggc      300
aattattgct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a      351

```

15

<210> 360

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 360

```

gacatcaaga tgaccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact      60
ctcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa gctggtcca gcagaaacca      120
gggaaatctc ctgagaccct gatctatcgt gcaaacagat tgatagatgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat      240
gaagatatgg ggatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttcctccgac gttcggtgga      300
ggcaccaagc tggaaatcaa ac      322

```

<210> 361

30 <211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 361

gaggtccacc	tacaacagtc	tggacctgaa	ctgggtgaacc	ctgggtcttc	agtgaagata	60
tcctgcaagg	ctgctggata	cacattcact	gactacaaca	tggactgggt	gaagcagagc	120
catggaaaga	gacttgagtg	gattggaaat	atttatccta	acaatgggtg	tgctggatac	180
aaccagaact	tcaaggacaa	ggccacattg	actgtagaca	agtcctccag	cacagcctac	240
atggagctcc	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcagtct	attactgtgc	aagatccatt	300
5 actgcggctt	ggtttgctta	ctggggccaa	gggactctgg	tcactgtctc	tgca	354

<210> 362

<211> 319

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 362

caaattgttc	tcaccagtc	tccagcaatc	atgtctgcat	ctccagggga	gaaggtcacc	60
atgacctgca	gtgccagctc	aagtgttaagt	tacatgcact	ggtaccagca	gaagtcaggc	120
acctccccc	aaagatggat	ttatgacaca	tccaaactgg	cttctggagt	ccctgctcgc	180
ttcactggca	gtgggtctgg	gacctcttac	tctctcacia	tcagcagcat	ggaggtgaa	240
gatgctgcca	cttattactg	ccagcagtgg	agtagtagcc	caccacgtt	cggtgctggg	300
accaagctgg	aactgaaac					319

20 <210> 363

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 363

30

gaggtccagc	tgcaacagtc	tggacctgag	ctaataaagc	ctggggcttc	agtgaagatg	60
tcctgcaagg	cttctggata	cacattcact	gactacaaca	tgactgggtg	gaagcagaac	120
caaggaaaga	gcctagagtg	gataggagaa	attaatccta	acactgggtg	tactggctac	180
aaccagaagt	tcaaagacaa	ggccacattg	actgtagaca	agtcctccag	cacagcctac	240
atggagctcc	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcagtct	attactgtgc	aagaattccc	300
tcctgagac	gatactactt	tgactactgg	ggccaaggca	ccactctcac	agtctctca	360

<210> 364

<211> 335

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 364

gaccttgtgc tgacacagtc tctgtcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc	60
atctcatgca gggccagcga aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac	120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctcgaatct	180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg aggaggatgc tacaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac	300
5 acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg	335

<210> 365

<211> 366

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 365

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg	60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgac acttatggta taggagtagg ctggattcgt	120
cagccttcag ggaagggctt ggagtggctg gcacacattt ggtggaatga taataagtac	180
tataacacag ccttgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccaa caaccaggta	240
ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaatg	300
gtctactatg attacgacgg ggggtttgct tactggggcc aagggactct ggtcactgtc	360
tctgca	366

20 <210> 366

<211> 335

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 366

30

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	60
atctcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat gcactggtac	120
cagcagaaac caggacagcc acccaaacc ctcatttatc gtgcatccaa cctagaatct	180
ggggtccctg ccagattcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat	240
cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgtac	300
acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg	335

<210> 367

<211> 350

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5

<400> 367

gaggtgcagc tgcagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtaaggatg	60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacaaagg	120
cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaatagtga tactagctac	180
aaccataagt tcaagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgcctac	240
atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac aagatctggg	300
acgggctggg ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc	350

10 <210> 368

<211> 334

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 368

20

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggaca gagagccact	60
atcttctgca gagccagcca gagtgtogat tataatggaa ttagttatat gcactgggtc	120
caacaaaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cgttcaatct	180
gggatccctg ccagggtcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg aggaagatgc tgcaaccttt tactgtcagc aaagtattga ggatcctccg	300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaac	334

<210> 369

<211> 345

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 369

35

caggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctgggtgaaac ctggggcctc agtgaagatt	60
tcctgcaaag cttctggcta cgcattcagt agttcttgga ttaactgggt gaagcagagg	120
cctggacagg gtcttgagtg gattggacgg atttatcctg gagaaggatga tactaactac	180
agtgggaatt tcgagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccac cacagcctac	240
atgcagctca gcagtctgac ctctgtggac tctgcggtct atttctgtac aagaggacta	300
gtcatggact actggggcca aggcacccgt ctcacagtct cctca	345

<210> 370

<211> 322

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 370

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtgc gaacattaac agcaatttag ttggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccaatt tggcagatgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacat ttttgggta ctctcggac gttcggtgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa ac	322

<210> 371

<211> 349

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20

<400> 371

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactacaata tgtactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag atcaacccta acaatgggtg cacagcctat	180
aatcagaagt ttaggggcaa ggtcaccatg accaggga cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatatgat	300
aagggggttg actactgggg ccaaggcacc actgtcacag tctcctcag	349

25 <210> 372

<211> 319

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 372

35

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gtgccagtag cagtgttagc tacatgcatt ggtaccaaca gaaacctggc	120
caggctccca ggctcctcat ctatgataca tccaaattgc ccagtggcat cccagccagg	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc actctacca tcagcagcct agagcctgaa	240
gattttgcag tttattactg tcagcagtgg agtagtacc caccacgtt cggtcagggg	300
accaagctgg agattaaac	319

<210> 373  
 <211> 361  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10 <400> 373

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactacaata tgcactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag atcaacccta acattggtgg cacaggctat	180
aaccagaagt ttaagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaacctat	300
agttactata gttacgagtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctcttca	360
g	361

<210> 374  
 15 <211> 337  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 374

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60
atcaactgca agtccagcca gagtcttctc tacagctcca accagaagag ctacttagct	120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg	180
25 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtaagcaatc ttataatctt	300
cggacgttcg gtggaggcac caaggtggaa atcaaac	337

<210> 375  
 30 <211> 352  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 35 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 375



# ES 2 741 936 T3

```

gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggccac cgtgaagata      60
tcctgcaagg tgtctggata caccttcaca gaccacacta tacactgggt gcgacaggcc      120
cctggaaagg ggcttgagtg gatgggatac atctaccctc gtgatggtag cacaaaatac      180
aacgaggagt tcaaaggcag agtcaccatc accgccgaca cgtccacgga cacagcctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatcatat      300
agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactgtca cagtctcctc ag              352

```

<210> 376

<211> 322

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 376

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc      60
atcacctgcc gggccagtca gagcattggg actagcatac actggtacca gcagaaacca      120
gatcagcttc caaagctcct catcaagtat gcttccgagt ccatctcagg ggtcccctcg      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca ccatcaatag cctggaagct      240
gaagatgctg caacgtatta ctgtcagcaa agtaatagct ggccactcac gtccggtcaa      300
gggaccaagc tggagataaa ac              322

```

15

<210> 377

<211> 352

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 377

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agaagctata tccactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatac atcagcagtg gcagtggtag cacaaacctat      180
aaccagaagt ttaagggcag ggtcaccagt accagggaca cgtccatcag cacagcctac      240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggggg      300
gtacgggtact tcgatgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc ag              352

```

<210> 378

30 <211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 378

gacatccaga tgacccagtc tccatccctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgta aggcgagtc ggacattaat agttatttat cctgggttca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctataga gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat taccctctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttatta ctgcctacag tatgatgagt ttcctccgac gttcggtcag	300
ggcaccaagc tggaaatcaa ac	322

5 <210> 379

<211> 355

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 379

15

caggctccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggt	60
tcctgcaagg cttctggata caccttcact gactataata tggattgggt gcgccaggcc	120
cccgacaaaa ggcttgagtg gattggatac atctaccctg acaatgggtg cgcaggatat	180
aatcagaagt tcaagggcag agtcaccatt accgtggaca catccgcgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgttc aagatccatt	300
actacggcctt ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc ttcag	355

<210> 380

<211> 322

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

25 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 380

gccatccaga tgacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgca aggcaagtca gagcgtaaat aatgatgtag cctgggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattat gcatccaatc gatatactgg ggtcccatca	180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagattttg caacttattt ctgtcagcag gattatagct ctccctcggac gttcggtcag	300
gggaccaagc tggaaataaa gc	322

30

<210> 381

<211> 364

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 381

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60
tcctgcaagg	cttctggata	caccttcacc	agctactgga	tcaactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gattggaaac	atcttccttg	acactactac	cacaaactat	180
aacgagaagt	ttaagggcag	ggtcaccctg	accagggaca	cgtccatcag	cacagcctac	240
atggagctga	gcaggctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagagtac	300
tacgatggta	cctacgatgc	tatggattac	tggggccaag	gaaccctagt	caccgtctcc	360
tcag						364

5

<210> 382  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15 <400> 382

gagatcgtgc	tgaccagag	ccctgctaca	ctgtccctgt	cccctggaga	gagggccaca	60
ctctcctgca	gggcttcgga	gtccgtggat	tcctacggca	actccttcac	gcactgggtac	120
cagcagaaac	ccggccaggc	ccctaggctg	ctgatctaca	gggcctccaa	cctggagtcc	180
ggcatccctg	ctaggttctc	cggatccggc	tcgggcaccg	actttaccct	gaccatctcc	240
tccctggagc	ccgaggactt	cgccgtgtac	tactgccagc	agtcccacga	ggaccocctac	300
accttcggcc	agggcaccaa	gctggagatc	aagagg			336

20

<210> 383  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

30 <400> 383

caggtccagc	tggtgcagag	cggcgctgag	gtgaagaagc	ctggcgccag	cgtgaagggtg	60
tcctgcaaag	ccagcggcta	caccttcacc	tcctactgga	tgcattgggt	gaggcaggct	120
cctggccaag	gactggagtg	gatgggcgcc	atctaccccc	gcaagtccga	caccacctac	180
aaccagaagt	tcaagggcag	ggtgaccatg	acacgggaca	cctccacctc	caccgtgtac	240
atggagctgt	cctccctgag	gtccgaggac	accgcctgt	actactgcgc	caggtccggc	300
aagggctatt	tgcctactg	gggccagggc	acactgggtg	ccgtgtcctc	c	351

<210> 384  
 <211> 340  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5

<400> 384

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60
atcaactgca agtccagcca gagtttatta tacagctcca accaaaagaa ctacttagct	120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg	180
aaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcacataa ttatagctat	300
ccgtcacgt tcggtcaagg caccaagctg gaaatcaaac	340

10 &lt;210&gt; 385

<211> 341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 &lt;220&gt;

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 385

20

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaactac	180
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact	300
ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c	341

<210> 386

<211> 339

25 &lt;212&gt; ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 &lt;223&gt; /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 386

gacatcgtga tgacccagac ccctctgtcc ctgcctgtga cccctggaga acccgccagc	60
atctcctgca ggtcctccca gtccatcgtg cactccaacg gcaacaccta cctggagtgg	120
tacctgcaga agcccgga gtcacccag ctgctgatct acaaggtgtc caatagggtt	180
tccggagtgc ccgacaggtt ctccggatcc ggatccggca ccgacttcac cctgaagatc	240
tccagggtgg aggccgagga cgtgggagtg tactactgct tccagggcag ccacgtgcc	300
cctacattcg gaggcggcac caagctggag atcaagagg	339

35

<210> 387

<211> 354

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 387

	caggtcaccc tgaaggagtc cggccccgtg ctggtgaaac ccaccgagac cctcacccctg	60
	acctgcaccg tctccggctt ctccctgtcc acctccggca tgggagtgtc ctggatcagg	120
	cagccccctg gaaaggctct ggagtggctg gccacatct tctgggacga cgacaagtgg	180
	tacaaccctt ccctgaagtc caggctgacc atctccaagg acacctccaa gtcccagggtg	240
10	gtgtgacca tgaccaacat ggacccccgtg gacaccgcca cctactactg cgctaccttc	300
	tacggcctgt acttcgccta ctggggccag ggaaccctgg tgaccgtgtc ctcc	354

<210> 388

15 <211> 342  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente  
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 388

	gacatcgtga tgaccagtc ccccgattcc ctggtgtgga gcctgggaga gagggccacc	60
	atcaactgcg agtcctcca gtccctgctg tacaactcca accagaagaa ctacctggcc	120
	tggtaccagc agaagcccgg acagccccc aagctgctga tctactgggc ttccacaagg	180
	gagtccggag tgcccgatcg gttcagcgga tccggatccg gcaccgactt caccctcacc	240
	atcagctccc tgcaagccga ggacgtggcc gtgtactact gccagcagta cttcaactac	300
25	cctctgacct tcggccaggg caccaagctg gagatcaaga gg	342

<210> 389

<211> 348

<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35

<400> 389

	caggtcgagc tgggtccagtc cggagctgag gtgaagaagc ccggcgccctc cgtgaagggtg	60
	tcctgcaagg ccagcggctt caccttctcc gatgcctgga tggactgggt gaggcaggct	120
	cctggccaaa ggctggagtg gatggcgag atcagggtcca agcccaacaa ccacgccacc	180
	tactacgccg agagcgtgaa gggcagggtg accatcaciaa gggatacatc cgcctccacc	240
	gcctacatgg agctgtcctc cctgaggtcc gaggacaccg ccgtgtacta ctgtgccagg	300
	accggaacct cctactgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgtcctcc	348

# ES 2 741 936 T3

<210> 390  
 <211> 334  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10 <400> 390

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttgac	tataatggaa	ttagctacat	gcactggtag	120
caacagaaac	ctggccagtc	tcccaggtct	ctcatctatg	ctgcatccaa	cgtgcagagt	180
ggcatcccag	ccaggttcag	tggcagtggt	tctgggacag	acttcactct	caccatcagc	240
agcctagagc	ctgaagattt	tgcagtttat	tactgtcagc	agagtattga	ggatcctccg	300
acgttcggtg	gagggaccaa	ggtggaaatc	aaac			334

<210> 391  
 15 <211> 341  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 391

gaggtgcagc	tggtgcagtc	tggagcagag	gtgaaaaagc	ccggggagtc	tctgaagatc	60
tcctgtaagg	gttctggata	cagctttacc	agctcctgga	tcaactgggt	gcgccagatg	120
cccgggaaag	gcctggagtg	gatggggaga	atctatcctg	gtgaggggtga	taccaactac	180
agcgggaact	tcgaaggcca	ggtcaccatc	tcagccgaca	agtccatcag	caccgcctac	240
ctgcagtgga	gcagcctgaa	ggcctcggac	accgccatgt	attactgtac	aagaggacta	300
gtcatggact	actggggcca	aggcaccctt	gtcacagtct	c		341

25

<210> 392  
 <211> 334  
 <212> ADN  
 30 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35

<400> 392

# ES 2 741 936 T3

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtc gagtggtgac tatgatggaa ttagctacat gcactggtac 120  
caacagaaac ctggccaggc tcccaggctc ctcatctatg ctgcatccaa cgtgcagagt 180  
ggcatcccag ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcactct caccatcagc 240  
agcctagagc ctgaagattt tgcagtttat tactgtcagc agagtattga ggatcctccg 300  
acgttcgggtg gaggcaccaa ggtggaatc aaac 334

<210> 393

<211> 341

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 393

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
tcctgcaagg catctggata caccttcagc agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaactac 180  
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300  
ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

15

<210> 394

<211> 341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 394

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaactac 180  
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact 300  
ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c 341

<210> 395

30 <211> 341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

# ES 2 741 936 T3

<400> 395

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60
tcctgcaagg catctggata caccttcaac tactactgga tgcactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta ataatggtag cacaaactac      180
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact      300
5   ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c                          341
```

<210> 396

<211> 341

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 396

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60
tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atgatggtag cacaaactac      180
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact      300
15  ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c                          341
```

20 <210> 397

<211> 341

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 397

30

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt      60
tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atggtggtag cacaaactac      180
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac      240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggact      300
30  ttgtttactt actggggcca agggactctg gtcactgtct c                          341
```

<210> 398

<211> 341

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente



<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 398

caggtgcagc	tggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaagggt	60
tcctgcaagg	catctggata	caccttcaac	agctactgga	tgactgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggagaa	atccacccta	atagtggtag	cacaaactac	180
aacgagaagt	tcaagggcag	agtcaccatg	accagggaca	cgtccacgag	cacagtctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagatggact	300
5	ttgtttactt	actggggcca	agggactctg	gtcactgtct	c	341

<210> 399

<211> 348

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

15

<400> 399

gaggtgcagc	tggtggaatc	cggaggcggc	ctggtgcaac	ctggaggatc	cctcaggctg	60
tcctgtgccg	cttcgggatt	caccttctcc	gatgcctgga	tgactgggt	gaggcaggcc	120
cctggcaaag	gactggaatg	ggtgggcgag	atcaggtcca	aaccaacaa	ccacgccacc	180
tactacgccg	agtccgtgaa	gggcaggttc	accatctcca	gggacgactc	caagaactcc	240
ctgtacctgc	agatgaactc	cctgaagacc	gaggacaccg	ccgtgtacta	ctgcgctagg	300
accggcacct	cctattgggg	acagggcacc	ctggtgaccg	tgctctcc		348

20 <210> 400

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Etiqueta 9xHis sintética"

<400> 400

30

His	His	His	His	His	His	His	His	His
1				5				

<210> 401

<211> 7

35 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<221> fuente

40 <223> /nota="Descripción de Desconocido: Péptido de epítipo de anticuerpo"

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

45 <223> Cualquier aminoácido

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Cualquier aminoácido  
 5  
 <400> 401  
  
 Gln Xaa Pro Xaa Ile Glu Glu  
 1 5  
  
 10 <210> 402  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Desconocido  
  
 15 <220>  
 <221> fuente  
 <223> /nota="Descripción de Desconocido: Péptido de epítipo de anticuerpo"  
  
 <400> 402  
 20  
 Leu Pro Phe Gln Pro Asp Pro  
 1 5  
  
 <210> 403  
 <211> 4  
 25 <212> PRT  
 <213> Desconocido  
  
 <220>  
 <221> fuente  
 30 <223> /nota="Descripción de Desconocido: Péptido del motivo del dominio citoplasmático C-terminal de SEZ6"  
  
 <400> 403  
  
 Asn Pro Thr Tyr  
 1  
 35

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal que se une a una proteína SEZ6 humana y comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, donde el anticuerpo comprende:
  - (a) los residuos 24-34 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L1, los residuos 50-56 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L2, los residuos 89-97 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L3, los residuos 31-35 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H1, los residuos 50-65 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H3, donde los residuos se numeran según Kabat;
  - (b) los residuos 23-34 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L1, los residuos 50-56 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L2, los residuos 89-97 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L3, los residuos 26-32 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H1, los residuos 50-58 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H3, donde los residuos se numeran según Chothia; o
  - (c) los residuos 30-36 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L1, los residuos 46-55 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L2, los residuos 89-96 de SEQ ID NO: 172 para CDR-L3, los residuos 30-35 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H1, los residuos 47-58 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H2 y los residuos 93-101 de SEQ ID NO: 173 para CDR-H3, donde los residuos se numeran según MacCallum.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una región variable de cadena ligera expuesta como la SEQ ID NO: 172 y una región variable de cadena pesada expuesta como la SEQ ID NO: 173.
3. Un anticuerpo monoclonal que se une a una proteína SEZ6 humana y comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, donde el anticuerpo comprende:
  - (a) los residuos 24-34 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L1, los residuos 50-56 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L2, los residuos 89-97 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L3, los residuos 31-35 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H1, los residuos 50-65 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H3, donde los residuos se numeran según Kabat;
  - (b) los residuos 23-34 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L1, los residuos 50-56 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L2, los residuos 89-97 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L3, los residuos 26-32 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H1, los residuos 50-58 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H3, donde los residuos se numeran según Chothia; o
  - (c) los residuos 30-36 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L1, los residuos 46-55 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L2, los residuos 89-96 de SEQ ID NO: 190 para CDR-L3, los residuos 30-35 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H1, los residuos 47-58 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H2 y los residuos 93-101 de SEQ ID NO: 191 para CDR-H3, donde los residuos se numeran según MacCallum.
4. El anticuerpo según la reivindicación 3, que comprende una región variable de cadena ligera expuesta como la SEQ ID NO: 190 y una región variable de cadena pesada expuesta como la SEQ ID NO: 191.
5. El anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicho anticuerpo comprende un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo quimérico, anticuerpo con injertos de CDR, anticuerpo humanizado, anticuerpo multiespecífico, anticuerpo biespecífico, anticuerpo monovalente, anticuerpo multivalente, fragmento Fab, fragmento F(ab)<sub>2</sub>, fragmento Fv y fragmento ScFv.
6. Un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada de aminoácidos y una región variable de cadena ligera de aminoácidos de un anticuerpo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Un vector o una célula huésped que comprende dicho ácido nucleico de la reivindicación 6.
8. Un conjugado anticuerpo-fármaco que comprende un anticuerpo monoclonal conjugado con un agente citotóxico, donde el anticuerpo comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
9. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 8, donde el conjugado anticuerpo-fármaco comprende la fórmula: M-[L-D]<sub>n</sub>, donde:
  - a) M comprende el anticuerpo monoclonal;
  - b) L comprende un conector opcional;
  - c) D comprende un fármaco, que es el agente citotóxico; y
  - d) n es un número entero de 1 a 20.
10. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 8 o 9, donde el agente citotóxico comprende una pirrolobenzodiazepina, una duocarmicina, una amanitina, una auristatina, un maitansinoide, una caliqueamicina, o un radioisótopo.

11. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10.

12. El conjugado anticuerpo-fármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10 para su uso en el  
5 tratamiento del cáncer.

13. El conjugado anticuerpo-fármaco para su uso según la reivindicación 12, donde el uso es para el  
tratamiento de cáncer suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cuello del útero, cáncer de endometrio, cáncer de riñón,  
cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata o  
10 cáncer de mama en un paciente.

14. El conjugado anticuerpo-fármaco para su uso según la reivindicación 12, donde el uso es para el  
tratamiento de cáncer de pulmón microcítico en un paciente.

Homólogo 6 relacionado con las convulsiones de Homo sapiens (SEZ6), variante de  
>gi|148839279|ref|NM\_178860.4|

transcrito 1, ARNm

(SEQ ID NO: 1)

GATCCCCGGCGCCGTCGCCAGGCGCTGGCCGTGGTGTCTGATTCTGTCAAGGCGCTGGCGGCGGCAGCGGCGGTGACGGCTGCGG  
CCCCGCTCCCTCTACCCGGCGCGGACCGGCTCTGCCCCCGCGGCCAAGCCCCACCAAGCCCCCGCCCTCCCGCCGCGGTCCC  
AGCCAGGGCGCGGCCGCAACCAGCACCATGCGCCCCGTAGCCCTGCTGCTCTCCCTCGCTGCTGGCGCTCCCTGGCTCAGC  
GACTCTCTTTAGAGGCCCAACCGTGGGGAAGGACAAGCCCCAGGCATCGAGGAGACAGATGGCGAGCTGACAGCAGCCCCC  
ACACCTGAGCAGCCAGAACGAGGCGTCCACTTTGTCAACAACAGCCCCACCTTGAAGCTGCTCAACCACCACCCGCTGCTTGA  
GGAATTCTTACAAGAGGGGCTGGAAAAGGGAGATGAGGAGCTGAGGCCAGCACTGCCCTTCCAGCCTGACCCACCTGACCCCT  
TCACCCCAAGTCCCTTCCCGCGCTGGCCAACAGGACAGCGGCCCTGTCTTTACAGCCCCACTCCAGCCATGGCTGCGGT  
CCCCTCAGCCCCAGTCCAAGGAGGGACCCGAGAGTCCGGAGTCAGAGTCCCTTATGCTTCGAATCACAGCTCCCTACCTCC  
AGGGCCAGCATGCGAGTGGCCACCCTAGGCCAGGGGAGATAGCCAGCACTACACCCCCAGCAGAGCCTGGACACCAACCC  
AAGAGGGTCTTGGAGACATGGGAAGGCCGTGGGTTCAGAGGTTGTGTCCCAGGGCGCAGGGATCGGGATCCAGGGGACCATC  
ACCTCTCCACAGCTTCAGGAGATGATGAGGAGACCACCACTACCAACCACCATCATCACCAACCACCATCACCAAGTCCAGAC  
ACCAGCCCTTGTAGCTTGAATTTCTCAGGCCAGAGGGCTCTCTGAGACTCCCTACAGACTCAGCTCCCCACCTGATGTTG  
GCTGGAGTCTCTCTTACATCTCTGCTTACCTTGGCTTGGCTTGGAAATCAAGGTCAGAGTCCAGAATATACAGCTCCCGGAAGGG  
GAGACAGTGAATGTGAAGGCTGGGGGGGCTGACCCACTGCCCTGGCCAACAGTCTTTCTGCTGCGGGGCCAAGTCAI  
CCGAGCCCCACCCACCAAGCGGCCCTGAGGTTCCAGAGCTCCCGCCACCGGCTGGCCCTGGCACCTTCCATTCCATTACC  
AAGCTATCTCTGAGCTGCCACTTTCCCGTCTGTCAGCTTATGAGATGTGACTGTACACAGCTCCACCCAGGGGGTAGT  
GCCCCCTTCCATTCTGCCACTGCCCTACAGCTGAAGGGCGCCAGGCATCTCACCTGTCTCAATGCCACCCAGCCCTTCTGGGA  
TTCAAAGGAGCCCTCTGTCATCGCTGCTTGGCGCGGAGTGATCCGCAATGCCACCACCGCCGCTATGCTCTTCCAGGCTTCC  
CGGGCACTACAGCAACAACCTCACCTGTCACTGGCTGCTTGGAGCTCTTGAGGGCCAGCGGCTACACCTGCCTTTGAGAAG  
GTTTCCCTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATCTTCGCAATGGGAGACAACGTGGAGGCCACAGCTGAGGCTTACCTATGATGA  
GGTGAATACCTGCCATTGAGGGCTGCTCAGCTCTGGCAAAACACTTCTTTGTGAGCTCAGTACTGACAGCAGCGGGGAG  
CTGCGAGGATGGCCCTGCGCTATGAGGCTTCCAGCAGGGCCATGCTATGAGGCCCTTGTCAAATACGGTAACCTTCAGCAGC  
AGCACCCACCTACCTGTGGGTACCACTGTGGAGTTCAGCTGCGACCCCTGGCTACACCTTGGAGCAGGGCTCCATCATCAT  
CGAGTGTGTTGACCCCCAGACCCCCAGTGGAAATGAGACAGAGCCAGCCTGCCGAGCCCTGTGACGCGGGGAGATCACAGACT  
CGGCTGGCGTGGTACTCTCTCCCAACTGGCCAGAGCCCTACGGTCTGGGGCAGGATTTGATCTGGGGTGTGATGTGGAAGAG  
GACAAGCGCATCATCTGGACATCCGAGTGTGCGCATAGGCCCTGGTGATGTGCTTACCTTCTATGATGGGGATGACCTGAC  
GGCCCGGGTCTTGGGCCAGTACTCAGGGGCCCTTACCCACTTCAAGCTCTTACCTCCATGGCTGATGCTACCTTCCATTCC  
AGTGGAAACCCCGGGCTCAGTGTGGCTTACAGCAGGGCTTCTCATCCACTTCTTTGAGGTGCCCGGCAATGACACATGT  
CCGGAGCTGCCTGAGATCCCCAATGGCTGGAAAGAGCCCATCGCAGCCTGAGCTAGTGCACGGCACCGTGGTCACTTACCAGTG  
CTACCTGGCTACCAAGTAGTGGGATCCAGTGTCTCATGTGCCAGTGGGACCTAACCTTGGAGTGGAGGACCTGGCCCTCATGCC  
AGAGGTGACTTCTTGGCCAGGATCTTGGAGATCTGGAGCACAGCCAGCCCTCATATCCAGCCCCAAGTTTCCCTGGGGGGCC  
ACCGTGCAATATATCTGTGACCAGGGTTTGTGTCTGATGGGCAGCTCCATCCTCACCTGCCATGATCGCCAGGCTGGCAGCCC  
CAAGTGGAGTGACCGGGCCCCCTAAATGTCTCTTGGAAACAGCTCAAGCCATGCCATGGTCTCAGTGGCCCTGAGAATGGTGGCC  
GAAGTCTTGAAGAAGCAGCTACACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTTCTGCTGTGCCCTGGCTATGTGCTGAAGGGCCAGGCC  
AGCATCAAGTGTGTGCTGGGCACCCCTGCGCATGGAGTGACCCCCACCCATCTGTAGGGCTGCCTCTCTGGATGGGTTCTA  
CAACAGTGCAGCCTGGATGTGCAAGGCACCTGCTGCCTCCAGCACCCCTGGATGCTGCCCACATTGCAGCTGCCATCTTCT  
TGCCACTGGTGGCGATGGTGTGTGTTGGTAGGAGGTGTATACTTCTACTTCTCCAGGCTCCAGGGAAAAAGCTCCCTGCAGCTG  
CCCCCCCCCGCCCCGCCCTTACAACCGCATTACCATAGAGTCAAGCTTTGACAATCCAACTTACGAGACTGGATCTCTTTC  
CTTTGAGGAGACGAGAGAATATGAAGTCTCCATCTAGGTGGGGGAGCTTAGGGAAGTCAACTCAGACTTGCACACAGTCC  
AGCAGCAAGGCTCTTGTCTTCTGTGTCTTCCACCTCCTGTATATACCACTAGGAGGAGATGCCACCAAGCCCTCAAGAA  
GTTGTGCCCCCTCCCCCGCTGCGATGCCACCATGGCCTATTTCTTGGTGTCTATTGCCCACTTGGGGCCCTTCATTGGGCCCA  
GTTCAGGGGGCATCTACCTGTGGGAAGAACATAGCTGGAGCACAAAGCATCAACAGCCAGCATCTTGAGCCTCCTCATGCCCTG  
GACCAAGCTGGAACACACTAGCAGAGCAGGAGTACTTTCTCCACATGACCACCATCCCGCCCTGGCATGGCAACCTGCAGCA  
GGATTAACTTGACCATGGTGGGAAGTGCACCAAGGTACTCTTACAGCGCATACCAATGGCCAAAACCTCTCTCAACGGTGA  
CCTCTGGGTAGTCTTGGCATGCCAACATCAGCTCTTGGGAGGTCTCTAGTTCTCTAAAGTTCTGGACAGTTCTGCTCTCTGC  
CCTGTCCCAGTGGAGGCAATATCTAGGAGATCCTAAGGGGTTTCAAGGGGACCTACCCCACTCAGGTTGGGCTTCCCTG  
GGCACTCATGCTCCACACCAAAAGCAGGACACGCCATTTTCCACTGACCACCCCTATACCTTGAGGAAAGGGAGACTTTCTCCG  
ATGTTTATTTAGCTGTGTGCAAAACATCTTACCCTAATAGTCCCTCTTCAATTTCCAGCCACTTGTGAGGCTCTCTCTTGACC  
ACTGTGTTATGGGATAAGGGGAGGGGTGGGCATATCTGAGAGGAGCAGAGGTCCAAGGACCCAGGAATTTGGCATGGAAAC  
AGGTGGTAGGAGAGCCCCAGGGAGACGCCAGGAGCTGGCTGAAAGGCCACTTTGTACATGTAATGTATTATATGGGGTCTGGG  
CTCCAGCCAGAGAACAATCTTTTATTTCTGTGTTTCTTATTAAAAATGGTGTTTTGGAAAAA

FIG. 1A

Homólogo 6 relacionado con las convulsiones de Homo sapiens (SEZ6), variante de mRNA>gi|148839345|ref|NM\_001098635.1| transcrito 2,

(SEQ ID NO: 2)

GATCCCCGGCGCCGTCGCCAGGCGCTGGCCGTGGTGCTGATTCGTGTCAGGCGCTGGCGGGGCGAGCGCGGTGACGGCTGCGG  
CCCCGCTCCCTCTACCCGGGCGGACCCGGCTCTGCCCCGCGCCCAAGCCCCACCAAGCCCCCGCCCTCCCGCGCGGTCCC  
AGCCCCAGGGCGCGCGCAACAGCACCATGCGCCCCGGTAGCCCTGCTGCTCCTGCCCCGCTGCTGCTGCGCTCTCTGGCTCAGG  
GACTCTCTTTAGAGGCCCCAACCGTGGGAAAGGACAAGCCCCAGGCATCGAGGAGACAGATGGCGAGCTGACAGCAGCCCCC  
ACACCTGAGCAGCCAGAACGAGGCGTCCACTTTGTGTCACAACAGCCCCACCTTGAAGCTGCTCAACCACACCCGCTGCTTGA  
GGATTCCTACAAAGAGGGGCTGGAAAAGGAGATGAGGAGCTGAGGCCAGCAGCTGCCCTTCCAGCTGACCCACCTGACCCCT  
TCACCCCAAGTCCCTTCCCGCGCTGGCCAAACAGGACAGCCGCCCTGTCTTTACCAAGCCCCACTCCAGCCATGGCTGCGGTA  
CCCCTCAGCCCCAGTCCAAGGAGGGACCCGAGGTCGGAGTCAGAGTCCCCCTATGCTTCGAATCACAGCTCCCCCTACCTCC  
AGGGCCAGCATGGCAGTGGCCACCCCTAGGCCAGGGGAGATAGCCAGCAGTACACCCCGCAGCAGAGCTGGACACCAACCC  
AAGAGGGTCTTGGAGACATGGGAAGGCCGTGGGTTCAGAGGTTGTGTCCAGGGCGCAGGGATCGGGATCCAGGGGACCAATC  
ACCTCTCCACAGCTTCAGGAGATGATGAGGAGACACCACCTACCAACCACCATCATCACCAACCACCATCACCAAGTCCAGAC  
ACCAGGCCCTTGTAGCTGGAATTTCTCAGGCCAGAGGGCTCTCTGGACTCCCCCTACAGACCTCAGCTCCCCCATGATGTTG  
GCTGGAGTGGCTTCTTACATCTCTGTCTACCTTGGCTAGGCTGGAAATCAAGGTCAGGAATATCAGCTTCCGGGAAGGG  
GAGACAGTGAATTCGAAGGCCCTGGGGGGGCTGACCCACTGCCCTGGCCAACCACTCTTCTCTGCTGCGGGGCAAGTCAAT  
CCGAGCCCCACCAACCAAGCGGCCCTGAGGTTCCAGAGCTTCCGCCACCGGCTGGCCCTGGCAGCTTCCATTTCCATTACC  
AAGCCTATCTCTGAGCTGGCACTTTCCCGTGTCTCAGCTTATGGAGATGTGACTGTACCAAGCCTCCACCCAGGGGGTAGT  
GCCCCCTTCCATTGTGCCACTGGCTACCAAGTGAAGGGCGCCAGGCATCTCACCTGTCTCAATGCCACCCAGCCCTTCTGGGA  
TTCAAAGGAGCCCTCTGCATCGCTGCTTGGCGCGGAGTGATCCCAATGCCACCACCGGCCCATGCTCTCTCCAGGCTTCC  
CGGGCACTACAGCAACAACCTCACCTGTCACTGGCTGCTTGAAGCTCCTGAGGGCCAGCGGCTACACCTGCACTTTGAGAAG  
GTTTCCCTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATCTGCTGCAATGGGAGCAACAGTGGAGGCCCCACCAAGTGTATGATTCCTATGA  
GGTGGAAATACCTGCCCATTTGAGGGGCTGCTCAGCTCTGGCAAACTTCTTCTTGTGAGCTCAGTACTGACAGCAGCGGGGAG  
CTGCAGGCATGGCCCTGCGCTATGAGGCCCTTCCAGCAGGGCCATTTGCTATGAGGCCCTTGTCAAATACGGTAACCTTCAGCAGC  
AGCACACCCACCTACCTGTGGGTACCCTGTGGAGTTCAGCTGCGACCCCTGGCTACACCTGGAGCAGGGCTCCATCATCAT  
CAGTGTGTGACCCCAAGGACCCCAAGTGGAAATGAGACAGAGCCAGCTTGGCGAGCCGTGTGCAGCGGGGAGATCACAGACT  
CGGCTGGCGTGGTACTCTCTCCCAACTGGCCAAAGCCCTACGGTGTGGGCAAGGATTTGTATCTGGGGGTGTGCATGTGGAAGAG  
GACAAGCGCATCATGCTGGACATCCGAGTCTGCGCATAGGCCCTGGTGATGTGCTTACCTTCTATGATGGGGATGACCTGAC  
GGCCCGGGTTCTGGGCCAGTACTCAGGGCCCCGTAGCCACTTCCGCAATGGGAGCAACAGTGGAGGCCCCACCAAGTGTATGATTCCTATTC  
AGTGGACCCCGGGACCTCAGTGTGGGCTACCAAGGCTTCCGTATCCACTTCTTGAAGGTGCCCGGCAATGACACATGT  
CCGAGCTGCTGAGATCCCCAATGGCTGGAAAGAGCCCATCGCAGCCTGAGCTAGTGCACGCCACCGTGGTCACTTACCAGTG  
CTACCCCTGGCTACCAAGTAGTGGGATCCAGTGTCTCATGTGCCAGTGGGACCTAACCTTGGAGTGGAGACCTGCCCTCATGCC  
AGAGGGTGAATCTCTGCCACGATCTTGGAGATGTGGAGCACAGCCGAGCCCTCATATCCAGCCCCAAGTTTCCCGTGGGGGGCC  
ACCGTGCAATATATCTGTGACCAAGGTTTTTGTCTGATGGGCAGCTCCATCCTCACCTGCCATGATCGCCAGGCTGGCAGCCC  
CAAGTGGAGTGACCGGGGCCCTAAATGTCTCCCGAACAGCTCAAGCCATGCCATGGTCTCAGTGGCCCTGAGAATGGTGGCC  
GAAGTCTGAGAAGCAGCTACACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTTCTCGTGTGCCCTGGCTATGTGCTGAAGGGCCAGGCC  
AGCATCAAGTGTGTGCTGGGCACCCCTCGCATTTGAGGAGTACCCCTTCTGTAGGGCTGCTCTCTGAGTGGGTTCTA  
CAACAGTGCAGCCTGGATGTTGCCAAGGCACCTGCTGCTCCAGCACCCCTGGATGCTGCCACATTGCAGCTGCCATCTTCT  
TGCCACTGGTGGCGATGGTGTGTGTGGTAGGAGGTGTATACTTCTACTTCTCCAGGCTCCAGGGAAAAAGCTCCCTGCAGCTG  
CCCCGGCCCCGGCCCCGCCCTACAACCGCATTACCATAGAGTCAGGCTTTGACAATCCAACCTTACGAGACTGGAGAGACGAG  
AGAAATATGAAGTCTCCATCTAGGTGGGGGAGTCTAGGGAAAGTCAACTCAGACTTGCACCACAGTCCAGCAGCAAGGCTCCTT  
GCTTCTGCTGTCCCTCCACCTCCTGTATATACCACTAGGAGGAGATGCCACCAAGCCCTCAAGAAGTTGTGCCCTTCCCCG  
CCTGGGATGCCACCATGGCTTATTTCTTGGTGTCAATGCCCACCTTGGGGCCCTTCATTTGGGCCATGTTCAGGGGGCATCTA  
CCTGTGGGAAGAACAATAGCTGGAGCACAGCATCAACAGCCAGCATCCTGAGCCTCCTCATGCCCTGGACCAAGCTGGAAACAC  
ACTAGCAGAGCAGGAGTACCTTTCTCCACATGACCACCATCCCGCCCTGGCATGGCAACCTGCAGCAGGATTAACCTGACCAT  
GGTGGGAACCTGCACCAGGGTACTCCTCACAGCGCCATACCAATGGCCAAAACCTCCTCTCAACGGTGACCTCTGGGTAGTCTCT  
GGCATGCCAACATCAGCTCTTGGGAGGTCTCTAGTTCTCTAAAGTTCTGGACAGTTCTGCTCCTGCCCTGTCCAGTGGAG  
GCAGTAATCTAGGAGATCCTAAGGGGTTCAAGGGGAGCCCTACCCCACTCAGGTTGGGCTTCCCTGGGCACTCATGCTCCA  
CACCAGAGCAGGACAGCCATTTTCCACTGACCACCTATACCTGAGGAAAGGGAGACTTTCCCTCCGATGTTTATTTAGCTG  
TTGCAAAACATCTTACCCCTAATAGTCCCTCCTCCAATTCAGCCACTTGTGAGGCTCTCTCTTGAACCATGTGTATGGGAT  
AAGGGGAGGGGGTGGCATATCTGGAGAGGAGCAGAGTCCAAGGACCCAGGAATTTGGCATGGAACAGGTGGTAGGAGAGC  
CCAGGGAGAGCCCAAGGAGCTGGCTGAAAGCCACTTTGTACATGTAATGTATTATATGGGGTCTGGGCTCCAGCCAGAGAAC  
AATCTTTTATTTCTGTTGTTTCTCTTATTTAAATGGTGTTTTGGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAAAGAAAAA  
A

FIG. 1B

**Precursor de la isoforma 1 de la proteína 6 relacionada con las convulsiones de  
Homo sapiens >gi|148839280|ref|NP\_849191.3|**

(SEQ ID NO: 3)

MRPVALLPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGEITAAPTPEQPERGVHFVTTAPTILKLNHH  
PLLEFLQEGLEKGEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGP  
WSESESPMLRITAPLPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWPTQEGPDMGRPWVAEVVSQGAGI  
GIQGTITSTASGDDDEETTTTITTTITTTVQTPGPCSWNFSGPEGSLDPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYP  
GYGVEIKVQNISLREGETVTEGLGGDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAGPGTFHFH  
YQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHITCLNATQPFWDSKEPVCIAACGG  
VIRNATTGRIVSPGFGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLEAEDDDRLLIRNGDNVEAPPVYDSY  
EVEYLPIEGLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCHCEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTFEFS  
CDPGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVLSPNWPEPYGRQDCIWGVHVE  
EDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFYDGDLLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSLGYQQ  
GFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDL  
PSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCL  
LEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASL  
DGFYNSRSLDVAKAPAAASSTLDAAHIAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQGKSSLQLPRPRPRPNRITI  
ESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

**FIG. 1C**



**Precursor de la isoforma 2 de la proteína 6 relacionada con las convulsiones de Homo sapiens >gi|148839346|ref|NP\_001092105.1|**

(SEQ ID NO: 4)

MRPVALLIPLSLLALLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGETAAPTPEQPERGVHFVTTAPT  
LKLNNHHPLLEEFLEQEGLEKDEELRALPFQPPAPFTPSPLRLANQDSRPVFTSPTPAM  
AAVPTQPQSKGWPSESPMLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPQTQEG  
PGDMGRPWAENVVSQGAGIGIQGTITSTASGDDEETTTTITTTITTVQTPGPCSWNFS  
GPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGEIKVQNISLREGETVTEGLGGDPPLPLA  
NQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAGPGTFFHFYQAYLLSCHFRRPAYGDVTVTSLH  
PGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPG  
NYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLEAEDDRLIIRNGDNVEAPPVYDSYEVEYLP  
LLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCEYEFVKYGNFSSSTPTYPVGTTFEFC  
DPGYTLEQGSIIIECVDPHPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCI  
WGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTFFYDGGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMADVTIQ  
FQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVTVTYQCYPGY  
QVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSQQRVTSCHDPDGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQG  
FVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPKCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIH  
FSCAPGVYKGGQASIKCVPGHPSHWSDPPICRAAASLDGFYNSRSLDVAKAPAAASSTLDAAH  
IAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYSRLQKGKSSLQPRPRPRYNRITIESAFDNPYETGETREYE  
VSI

**FIG. 1D**



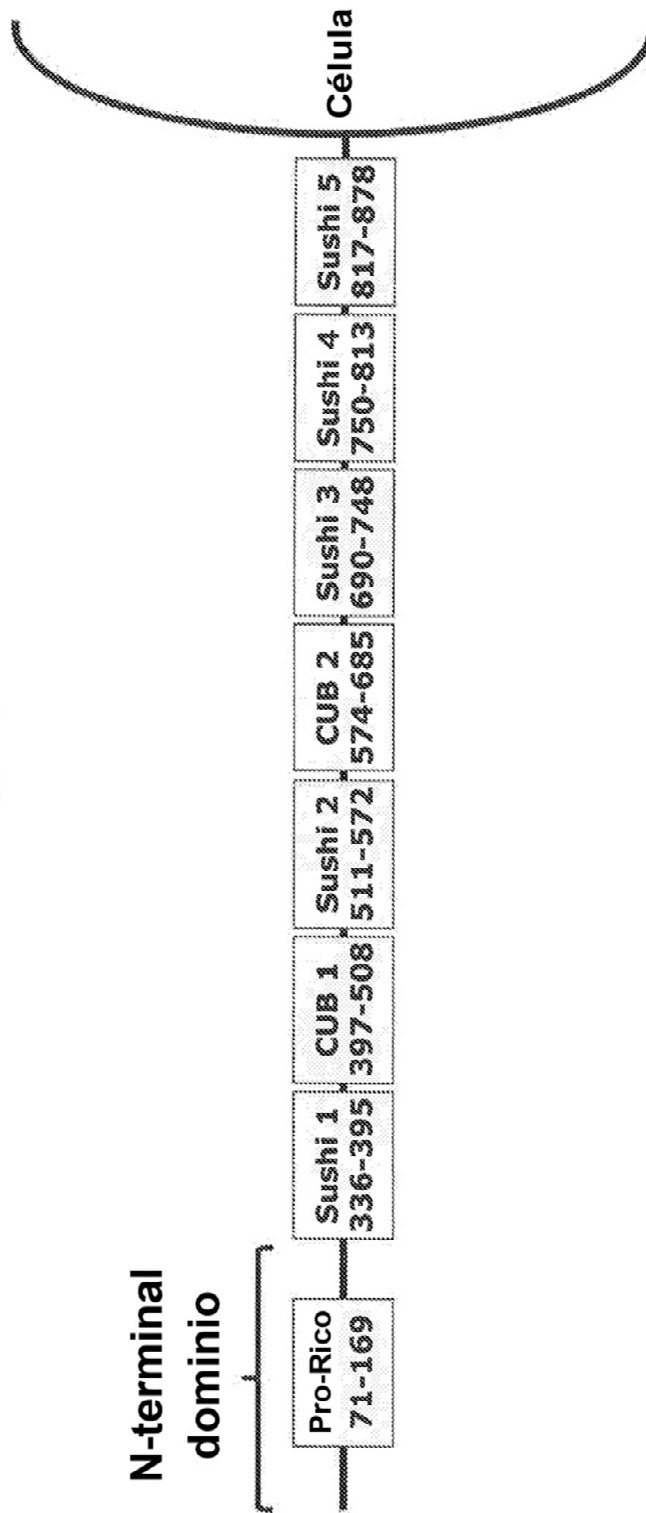
# Alineamiento de las isoformas de SEZ6

hSEZ6v1 (NP_849191)	(1)	MRPVALLLPALLAAGLSLEAPTVGKQAPGIEHTDGLTAAPTPEQPERGVAVTTAFTKLKLNHPLLEETLOEG	80
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(1)	MRPVALLLPALLAAGLSLEAPTVGKQAPGIEHTDGLTAAPTPEQPERGVAVTTAFTKLKLNHPLLEETLOEG	80
hSEZ6v1 (NP_849191)	(81)	LEKGDDEELRALPQDPFAPFTPLPRLANQDSREVTSTPFAAAVPTQPSKEGPMSESESPMLRITAPLPQPS	160
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(81)	LEKGDDEELRALPQDPFAPFTPLPRLANQDSREVTSTPFAAAVPTQPSKEGPMSESESPMLRITAPLPQPS	160
hSEZ6v1 (NP_849191)	(161)	MAVFTLPGELASTTTPSRWHTQEGPMGRPWAEVVSQAGIGIGITTSASGDDRETTTITTTITTTT	240
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(161)	MAVFTLPGELASTTTPSRWHTQEGPMGRPWAEVVSQAGIGIGITTSASGDDRETTTITTTITTTT	240
hSEZ6v1 (NP_849191)	(241)	PGPCSNFSGEGSLDPTDLSFTDGLDCTFYISVYEGYGVKVNISLREGFVTVVEGLGGPDPLELANQSPILRG	320
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(241)	PGPCSNFSGEGSLDPTDLSFTDGLDCTFYISVYEGYGVKVNISLREGFVTVVEGLGGPDPLELANQSPILRG	320
hSEZ6v1 (NP_849191)	(321)	QVIRSPTHQAALRPOSLPEFAGPGTFHPTVQAVLLSCHFFPRPAYGVDTVTSLHPGGSARHCAATGYQLGARHLICINA	400
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(321)	QVIRSPTHQAALRPOSLPEFAGPGTFHPTVQAVLLSCHFFPRPAYGVDTVTSLHPGGSARHCAATGYQLGARHLICINA	400
hSEZ6v1 (NP_849191)	(401)	TOPFWDSKRPVCIACGGVIRNATGRIIVSPGFGYNNLTCHWLLPAGQRLHLHFEKVSIAEDDRLIIRNGDNE	480
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(401)	TOPFWDSKRPVCIACGGVIRNATGRIIVSPGFGYNNLTCHWLLPAGQRLHLHFEKVSIAEDDRLIIRNGDNE	480
hSEZ6v1 (NP_849191)	(481)	APPVYDSVEVEYLPLEGLLSSKHHFVELSTDSGAAAGMALRYEAFQOQHCEYEFVKYGNFSSSTTYPVGVTFEFS	560
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(481)	APPVYDSVEVEYLPLEGLLSSKHHFVELSTDSGAAAGMALRYEAFQOQHCEYEFVKYGNFSSSTTYPVGVTFEFS	560
hSEZ6v1 (NP_849191)	(561)	PGYTLQGSIIIECVDPHDPOWNETEPACRAVCSEITDSAGVLSNNWPEFYGRQDCINQVHVVEKRMIMDIRVLR	640
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(561)	PGYTLQGSIIIECVDPHDPOWNETEPACRAVCSEITDSAGVLSNNWPEFYGRQDCINQVHVVEKRMIMDIRVLR	640
hSEZ6v1 (NP_849191)	(641)	QFGDVLTFYDGDILTARVLGYSGPRSHFKLFTSMADVITIQPSDPTSVLGYQQGVFVHFEVERNDTCPELPNGW	720
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(641)	QFGDVLTFYDGDILTARVLGYSGPRSHFKLFTSMADVITIQPSDPTSVLGYQQGVFVHFEVERNDTCPELPNGW	720
hSEZ6v1 (NP_849191)	(721)	KSPSQPELVHGVTVTYQCYGVVGVSSVIMQWDLTWSEDLPSQQRVTSCHDPGVHSEHSLISSPFFVGVATVQYICD	800
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(721)	KSPSQPELVHGVTVTYQCYGVVGVSSVIMQWDLTWSEDLPSQQRVTSCHDPGVHSEHSLISSPFFVGVATVQYICD	800
hSEZ6v1 (NP_849191)	(801)	QGFVLMSSILTCHDRQAGSPWSDRAFKCLLEQLKPCGHSAPENARSPEKYLHPAGATIHFSCAPGVVLRQASIKC	880
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(801)	QGFVLMSSILTCHDRQAGSPWSDRAFKCLLEQLKPCGHSAPENARSPEKYLHPAGATIHFSCAPGVVLRQASIKC	880
hSEZ6v1 (NP_849191)	(881)	VFGHPSEWSDPPICRAASLDGFYNSRLDVAKAPASSTLDAHTAAATFLPVAIVLVGVVYFYSRLQKSSSLQLP	960
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(881)	VFGHPSEWSDPPICRAASLDGFYNSRLDVAKAPASSTLDAHTAAATFLPVAIVLVGVVYFYSRLQKSSSLQLP	960
hSEZ6v1 (NP_849191)	(961)	RPRPRYNYITTESAFDNPVTETGSLSPAGDERI	994
hSEZ6v2 (NP_001092105)	(961)	RPRPRYNYITTESAFDNPVTETGSLSPAGDERI	994

(SEQ ID NO: 3)  
(SEQ ID NO: 4)

**FIG. 1E**

# Representación esquemática del dominio extracelular de proteína SE26



**FIG. 1F**

**Porcentaje de identidad entre las proteínas  
SEZ6 maduras de longitud completa de**

SEZ6	rhesus (XP_001110503)	Cinomolgo (en el presente documento)	ratón (NP_067261)	rat (NP_001099224)
Ser (NP_849191)		97,5 %	90,5 %	90,4 %
Ser (NP_001092105)	91,7 %			
rhesus (XP_001110503)		93,0 %		
ratón (NP_067261)				96,7 %

**FIG. 2A**

**SEZ6, SEZ6L y SEZ6L2 de Homo Sapiens**  
**Número de Acceso de Secuencia - NCBI**

	ARNm		protein
SEZ6	1	NM_178860	NP_849191
	2	NM_001098635	NP_001092105
SEZ6L	1	NM_021115	NP_066938
	2	NM_001184773	NP_001171702
	3	NM_001184774	NP_001171703
	4	NM_001184775	NP_001701704
	5	NM_001184776	NP_001171705
	6	NM_001184777	NP_001171706
SEZ6L2			
	1	NM_012410	NP_036542
	2	NM_201575	NP_963869
	3	NM_001114099	NP_001107571
	4	NM_001114100	NP_001107572
	5	NM_001243332	NP_001230261
	6	NM_001243333	NP_001230262

**FIG. 2B**

# Porcentaje de identidad entre diversas proteínas humanas SEZ6, SEZ6L y SEZ6L2

Proteína completa		
Homo sapiens SEZ6v1 (NP_849191)	SEZ6L2v5 (NP_001230261)	
	42,5 %	42,9 %
SEZ6L2v1 (NP_066938)		41,1 %

ECD		
Homo sapiens SEZ6v1 (NP_849191)	SEZ6L2v5 (NP_001230261)	
	42,4 %	43,2 %
SEZ6L2v1 (NP_066938)		40,5 %

**FIG. 2C**

## (SEQ ID NO: 5)

**FIG. 3A**



> Traducción de hSCRx17 clon ORF

(SEQ ID NO: 6)

LSLEAPTVGKGQAPGIEETDGETAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLLNHHPLLEEFQLEKLGDE  
ELRPALPFQDPAPFTPSPLRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSESPMLRIT  
APLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWPTQEGPGDMGRPWWAEVVSQGAGIGIGTITSST  
ASGDDEETTTTITTTITVQTPGPCSWNFSGPEGSLDPTDLSSPTDVGLDCFFVISVYPGYGVE  
IKVQNISLREGETVTEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAGPGTFHFHY  
QAYLLSCHFPRPAYGDVTVSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAA  
CGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLHFEKVSLEDDDRLIIRNGDNVE  
APPVYDSYEVEYLPLEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCHYEPEFVKYGNFSST  
PTYPVGTTVEFSCDPGYTLEQGSIIIECVDPHPDQWNETEPACRAVCSEITDSAGVVLSPNWPEP  
YGRGQDCIWGCVHVEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTIFYDGGDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMAD  
VTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVTYQCYPGY  
QVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVL  
MGSSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQLKPCCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSAPGY  
VLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPIPCRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASTLDAAHIAAIFLPLVA  
MVLVGGVYFYFSRLQKGKSSLQLPRPRPRYNRITIESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

**FIG. 3B**

# Alineamiento de variantes de SEZ6

hSEZ6 BC146292	(1)	MRPVALLLLPSLLALLANGLSLEAPTVGKQQAPEETGCELTAAPEQKRGVHFVTTAPTKLLINHHPLLEEFQBS	1	80
hSEZ6 NP_849191	(1)	MRPVALLLLPSLLALLAHGSELEAPTVGKQQAPEETGCELTAAPEQKRGVHFVTTAPTKLLINHHPLLEEFQBS	81	160
hSEZ6 BC146292	(81)	LEKGDDELRLPALPQDPDPAPPTSPSLPRLANQDSRPVFTSPFAMAAVFTQPSKEGFWSPSESEMLRITAPLPPPS	161	240
hSEZ6 NP_849191	(81)	LEKGDDELRLPALPQDPDPAPPTSPSLPRLANQDSRPVFTSPFAMAAVFTQPSKEGFWSPSESEMLRITAPLPPPS	161	240
hSEZ6 BC146292	(161)	MAVFTLCPGELASTTPPSRAWTPQEGPGMGFWAVVSGAGIGIQGITSSASGDEETITITITITITITITITITITIT	241	320
hSEZ6 NP_849191	(161)	MAVFTLCPGELASTTPPSRAWTPQEGPGMGFWAVVSGAGIGIQGITSSASGDEETITITITITITITITITITITIT	241	320
hSEZ6 BC146292	(241)	POPCSMNFSGFEGLSDSPDLLSSPTDVLGDCFFYISVYTGCVGVEIKVQNISLRGEITVVEGLGQDPDLPLANQSFILRG	321	400
hSEZ6 NP_849191	(241)	POPCSMNFSGFEGLSDSPDLLSSPTDVLGDCFFYISVYTGCVGVEIKVQNISLRGEITVVEGLGQDPDLPLANQSFILRG	321	400
hSEZ6 BC146292	(321)	QVIRSPHQAAALRFQSLPPAGPGCFHFTQAVLLSCHFFRRPAYGVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCNA	401	480
hSEZ6 NP_849191	(321)	QVIRSPHQAAALRFQSLPPAGPGCFHFTQAVLLSCHFFRRPAYGVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLTCNA	401	480
hSEZ6 BC146292	(401)	TOPFMDSKPEFCIGCPGVNIENATQRIYSPGFGVNNLTCHWLLKAPGQRLHILHPEKVSLEAEDDDRLIIRNGDNVE	481	560
hSEZ6 NP_849191	(401)	TOPFMDSKPEFCIGCPGVNIENATQRIYSPGFGVNNLTCHWLLKAPGQRLHILHPEKVSLEAEDDDRLIIRNGDNVE	481	560
hSEZ6 BC146292	(481)	APVYDSVEVEYLPIGLLSSGKHFVEISTDSSGAAGMALRYEAPQCGHYEPFVYGNFSSSTPTYPVGVTVFESCD	561	640
hSEZ6 NP_849191	(481)	APVYDSVEVEYLPIGLLSSGKHFVEISTDSSGAAGMALRYEAPQCGHYEPFVYGNFSSSTPTYPVGVTVFESCD	561	640
hSEZ6 BC146292	(561)	PGYTLKQSSITILECVDPHDPQWNETERACRAVCSGETDSAGVLSNNWPFYGRGQDCITGWVVEEDKRLIMDKVLR	641	720
hSEZ6 NP_849191	(561)	PGYTLKQSSITILECVDPHDPQWNETERACRAVCSGETDSAGVLSNNWPFYGRGQDCITGWVVEEDKRLIMDKVLR	641	720
hSEZ6 BC146292	(641)	GRGDVLTFTYDGDLLHARVLQVSGPRSHKLFITSMADVTIQGSDPQTSVLGYQQGFVILHFFVEPRNDTCPELPEIFNWM	721	800
hSEZ6 NP_849191	(641)	GRGDVLTFTYDGDLLHARVLQVSGPRSHKLFITSMADVTIQGSDPQTSVLGYQQGFVILHFFVEPRNDTCPELPEIFNWM	721	800
hSEZ6 BC146292	(721)	KSPSQPHLVHGTVTVTYQCYPCYQVGVSSVLMQWLTWSEDLFSCQVTSCHDPGVNHSKRLISSPKFPVGAATVQYICD	801	880
hSEZ6 NP_849191	(721)	KSPSQPHLVHGTVTVTYQCYPCYQVGVSSVLMQWLTWSEDLFSCQVTSCHDPGVNHSKRLISSPKFPVGAATVQYICD	801	880
hSEZ6 BC146292	(801)	QGVLMGSSILTCHEPQAGSPKMSBPAPKCLLEGKPCHEGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGVLRQASLKC	881	960
hSEZ6 NP_849191	(801)	QGVLMGSSILTCHEPQAGSPKMSBPAPKCLLEGKPCHEGLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGVLRQASLKC	881	960
hSEZ6 BC146292	(881)	VFGHFSHWSDFPPICRAASLIGFYNSRLVAKAFASSTLDAHIAAIFLPLVAVLLVGGVYTFYFSLQCKSSQLP	961	
hSEZ6 NP_849191	(881)	VFGHFSHWSDFPPICRAASLIGFYNSRLVAKAFASSTLDAHIAAIFLPLVAVLLVGGVYTFYFSLQCKSSQLP	961	
hSEZ6 BC146292	(961)	RFRPRYNNRITIESAFNPNTYETGSLSPAGDERI		{SEQ ID NO: 7}
hSEZ6 NP_849191	(961)	RFRPRYNNRITIESAFNPNTYETGSLSPAGDERI		{SEQ ID NO: 3}

**FIG. 3C**



## (SEQ ID NO: 8)

[illegible]

FIG. 4A

**>proteína hSCRx17-Fc**

(SEQ ID NO: 9)

MEIDTLLWVLLWVPGSTGDGAPGSLLEAPTVGKGQAPGIEETDGETAAPTPEQPERGVHFVTTAPTCLKLN  
 HHPLLEEFQEGLEKGEELRPALFPQDPAPFTPSPLRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPES  
 ESMRLITAPLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWPTTQEGPDMGRPWVAEVSQGAGIGIGTITSTASG  
 DDEETTTTITTTITTTVQTGPCSWNFSGPEGSLDPTLSSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETV  
 TVEGLGGPDPLLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLH  
 PGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIAACGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYNNLTCHWLLEA  
 PEGQRLHLHFEKVSLEAEDDDRLLIRNGDNVEAPPVYDSYEVEYLPLEGLLSSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEA  
 FQQGHCEYEPVKYGNFSSSTPTYPVGTTFEFCDPGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAG  
 VVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGPGDVLTIFYDGDILTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMA  
 DVTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKSPSQPELVHGTVTYQCYPGYQVVGSSVLM  
 CQWDLTWSEDLPCQRVTSCHDPGDVEHSRLISSPKFPVGATVQICDQGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWS  
 RAPKCLLEQLKPCCHLSAPENGARSPEKQLHPAGATIHFCAPGYVLKGQASIKCVPGHPHSHWSDPPPICRAASLD  
 GFYNSRLDVAKAPAAASSTLDAAHLAGHRSVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED  
 PEVQFNWVVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR  
 EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
GNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**FIG. 4B**

# >Secuencia de ADNc que codifica SEZ6 murina madura

(SEQ ID NO: 10)

CTCTCTCAGAGGCTCCGATCAGGGGGAAGGTCTATGCAAGGCTATGCAAGGAGACGGATGGGAGCTGACCGCAGGCCCTACCTTGAAGCAGTCAAGC  
 GAGGGCTCCACTTGGTACCAACAGCCCTACCTCAAGCTGCTCAACACCAACCCACTTCTGGAAGAACTTCTTCAAGAGGGGCTAGAAAGAGAGAGAGGCG  
 CGCAGCCTGCACTGCGCTTCCAGCCGGACTACCTACACACTTATCTCAAGCCCTTCCCGGCTCACCACAGGACAAACCGCCCTTACCAGTCCG  
 ACTCAGCCGTGGCTGCAGCACCACCCAGCCCTTCCAGGGAGAACTTGGAACTAGAACTCCAAACCCCTGAGCTTCTATCAATCTGCTCTCTCTC  
 AGGGCCGAGTATGGCAGTGCCACACTGCTCCAGAGGACAGACCCAGTACTACACCCCTAGCCAAAGCATGGACTCCAACTCAGGAGGGTCTCTGGAGACA  
 TGGACAGACCTTGGGTCCAGAGGTCATGCTAAGACCAAGGCTTGGTCTGAGGGGAACCAATGCCACTCCACAGCTTCAGGGGATGACGAAGAGAGACC  
 ACTACCACTATCATTAACACTACTGTACCAAGTTCAGCCACAGCCCTGAGTGGAACTTCTAGGCCAGGGCTCTCTGGATTCCTCCACGGCCCTC  
 CAGTCACTCTGATGTGGCTGGACTGTTCTACTATATCTCTGTCTACCTGGATGGAGTAGATCAAGGTGGAGAACATCAGCCTTCAGGAAGGG  
 GAGACCATCAGCTGGAGGCTTGGGGGCCCCGATCCACTGCTTGGCTAACAGTCTGCTGCTGAGGGGCCAGGTCTCTCCGAGCCCAACCCACCA  
 AGCAGCCCTGAGGTCCAGAGCCTCCGCTACCCGCTGGGCTGGCACTTCCATTTCCGCTACCAAGCCTATCTCTGAGCTGCCACTTTCCTCCGAGCTCCAG  
 CGTATGGAGATGTACTGTCACDAGTCTCCACAGGAGGCGGCCACTTCCATTTCCGCTACCAAGCCTATCTCTGAGCTGCCACTTTCCTCCGAGCTCCAG  
 CAATGCCACCCAGCCCTTTGGGATTCCTCAAGAGCCTGTTGGCTGTTGGTGGAGTGAATCGGAATGCCACCACTGCGCCGCTTGGAAAGGCTTCTCCGAGAA  
 TTCCGGGGAACTACAGCAACAACTCACTGCCACTGTTGCTAGAGGCTCCAGAGAGCCAGCGCTGCACTGCACTTGGAAAGGCTTCTCCGAGAA  
 GACGACGACAGGCTCATCTCCGCAATGGAAATAACGTGGAGGCCCGCGGTGTACGACTCTATGAGGTGGAACTACCTGCCCCATTGAGGGCTGCTCAG  
 CTCTGGCAGACACTTCTTCTGGAGTTTCACTGACTGACAGCAGTGGGGCAGCTGCAGGCTATGGCCCTGCGCTATGAGGCTTCCAGCAAGGACATTCATGA  
 GCCCTTTGTCAAATACGGCAACTTCAGCAGCAGTGCACCTCTTACCTCTGGGTACAACCTGGAGTTCACTGTGACCTTGGCTACACCTTGGAGCAGGG  
 CTCCATCATCATCGAATGCTCGACCTCCAGACCCCAAGTGGAAATGAGACAGAGCCAGCTGCCGAGCGGTGTGAGCGGGGAGATCACAGACTCTGCAG  
 GCGTGGTGTCTCTCCAACTGGCCGGAGCTTATGGCCGAGGCGAGGACTGCTATCTGGGGTGTGCAATGTGAGGAGGACAAAGCGCATCATGCTGGACAT  
 CCGAGTGTCTGCGCATAGGCTCTGGGGATGTACTGACCTTCTACGATGGGGATGACCTCACAGCCCGGTTCTGGGCCAATACTCAGGGCCCGTGGCCACTT  
 CAAGCTCTTACCTCCATGGCCGATGTCACTCCAGTTCAGTCAAGACCTGGGACCTGGCGCTGGGTTACAGCAAGGATTTGTCACTCCACTTCTTTGAG  
 GTTCCCGCAAGGACACATGTCCAGAGCTACCCGAGATCCCAACGGCTGGGAAGAACCCATCACAGCCTGAGCTGGTGCAGGCGACGGTGGTGCACCTATCAG  
 TGTACCTGTTACAGGTTGGGATCCAGTATCTCAITGTGCCAGTGGGACCTAAGCTGGAGTGAGGACCTGCTTCATGCGCAGAGAGTGACATCTTGC  
 CATGACCCAGGGGATGTGGAGCAGCCGACGCTCATATCCAGCCCAAGTTTCCCGTGGGAGCAACCTGGCAATATGCTGTGACAGGGTCTTGTGCTG  
 ACGGGGAGTGCCATCTCACCTGCCATGATCGGCAAGCAGGCGAGTCCCAAGTGGAGTGACAGGGGCCCAAGTGTCTTGGAACTTCAAGCCGTGCGCA  
 TGGCTCAGCCGCCGGAGAAATGGTGGCCGAGCCCTGAGAAAGCGGTTCACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTTCTCTGTGCCCTGGTTATGTCTGAA  
 GGGCCAGGCCAGCATCAATGGGTGCTGGACACCCCTCGCATTTGGAGTGACCCACCACTCTCTGAGGCTGCTCTCTGGATGGTCTCTACAACGCGCG  
 TAGCCTGGATGTGCCAAGGACCTGCGCTCCAGTGGCTGGACGCTGCTACCTGGCTGCTGCTTCTTCTACCATTTGGTGGCCATGGTGTGCTGGTG  
 GGAGGAGTGTACCTCTATTTTCCAGATCCAGGGGAAAGTCCCTGCACTTCCCCGAACTCATCTCTGCCCCCTATAACCCGATCACCGGTAGAGTACGAT  
 TTGACAACTCAACTTATGAGACTGGATCTCTTCTCTTTCAGGAGACGAGAGAAATATGA

## FIG. 5A

# >Traducción de mSCRx17 clon ORF

(SEQ ID NO: 11)

LSSEAPITGEGHATGIREIDGELIAAPTPEQSDRGVHFVTTAPTLLNHHPLLEFLQEGLEEEAQPALPFQPDSPTHFT  
 PSPLPRLTNQDNRPVFTSPTPAVAAAPTQPHSREKPNLESKPPELSITSSLPGPSMAVPTLLPEDRPSTTPPSQAWTPT  
 QEGPGMDRPPWVPEVMSKTTGLGVEGTIATSTASGDDEETTTTITTTTIVTTPPGPCSWNFSGPEGSLDSPAPSSPSD  
 VGLDCFYVISVPGYGVKVENISLQEGETITVEGLGGDPPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPLPAGPGTFHER  
 YQAYLLSCHFPRRPAYGDVTVTSLHPGSAHFHCATGYQLKGARFLTCLNATQPFWDSEQEPVCIACGGVIRNATTGRIVS  
 PGFPGNYSNNLTCHWLLLEAPESQRLHLHFEKVSLEAEDDDRLIIRNGNNVEAPPVYDSYEVEYLPLEGLLSSGRHFFVEFSTD  
 SSGAAAGMALRYEAFQQGHCHYEFPVKYGNFSSAPSPVGTTFEFCDPGYTLEQGSIIIECVDLHDPQWNETEPACRAV  
 CSGEITDSAGVWLSPNWPEPYGRGQDCIWWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGSGDVLTFYDGGDLTARVLGQYSGPRGHFKLF  
 TSMADVTIQFQSDPGTSALGYQQGFVIHFFVPRNDTCPELPEIPNGWKNPSPQPELVHGTVTVTYQCYPGYQVWVGSSILMC  
 QWDLWSEDIQSCQRTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYVCDQGFVLTGSAILTCHDROAGSPKWSDRAPKCLL  
 EOFKPCHGLSAPENGARSPEKRLHPAGATIHFCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNGRSLDVAK  
 APAASSALDAAHLAAAIPLVAMVLLVGGVLYFSRFQGSPLQLPRTHPRPNRITVESAFDNPTYE TGSLSFAGDERI

**FIG. 5B**





## >Traducción de rSCRx17 clon ORF

(SEQ ID NO: 13)

LSSEAPITGEGQATGIREMDGELTAAPTEQSDRGVHFVTTAPTLKLNHHPLLEEFLEQEGLEGREEAPRALPFQDPTPTFTPS  
 PLRLINQDNRPVFTSPTPAVAAAAPTQPHSRKKPWNPESPEPELYITSPPLPPGSPMAVPTLHPEDRPSTTPPSQAWTPTQEGPG  
 DMGRPWWPEIMSKTTGLGIEGTATSTASGDDEETTTTIIITVTTIQPPGCSWNFSGPEGSLDSPAVPSVPSDVGLDCLYYSV  
 YPGYGEIKVKNISIQEGETITVEGLGGPDPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAAVRFQSLPLPAGPGTFHFHYQAYLLSCHFRRP  
 AYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYOLKGARFLTCLNATQPFWDQEPVCIACGGVIRNATTGRIVSPGFPNGYSNNLTCHWL  
 LEAPESQRLHLHFEKVSLEAEDDRLIIRNGNNVEAPPVYDSYEVEYLPIEGLSSGRHFFVEFSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGH  
 CYEPFVKYGNFESSAPSYPVGTTVEFSCDPGYTLEQGSIIIECVDLRDPQWNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRG  
 QDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGSGDVLTFYDGGDLTARVLGQYSGPRGRHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSALGYQQGFVI  
 HFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKNPSQPELVHGTVTYQCYPGYQVVGSSILMCQWDLWSEDLPSQQRVTSCHDPGDVEHS  
 RRLISLKFVPVQATVQYICDQGEVLTGSAILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLEQFKPCHGLSAPENGARSPEKRLHPAGATIHESC  
 APGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNGRSLDVAKAPATSSALDAAHMAAAIFLPLVAMVLLVGGVYLYFSR  
 LQKKSPLQLPGTHPRPNRITVESAFDNPTVETGSLSFAGDERI

**FIG. 5D**



# >Traducción de cSCRx17 clon ORF

(SEQ ID NO: 15)

METDTLLWVLLWVPGSTGDGAPLSSEAPTMKGQAPGIEETDGELTAAPTPEQPER  
GVHFTTAPTLLKLNHHPLLEEFLOEGLEKGEELRPALFQDPPTPTFTPSPLRLANQ  
 DSRPVFTSPTATAAVPTQPSKEGPWSLESEPPVLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGERPS  
TTPPSRAWPTQEGPDMGRPWWPEVVSQAGIGIQGTIASSTASGDDEETTTTTTIT  
TITTVQTPGCSWNFSGPEGLDSDPTDLSSPPDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLR  
 EGETVTEGLGAPLPLANQSEFLRGQVIRSPHQAALRFQSLPPAGPGTFHFHYQAY  
LLSCHFHRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHCATGYQLKGARHLICLNATQPFWDSKEPVC  
AACGGVIRNATTGRIVSPGFPNGYSNNLTCHWLLAEPEGQRLHLHFEKVSIAEDDDRLLI  
RNGDNVEAPPVDSYEVEYLPIEGLLSGKHFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFQQGHCI  
EPFVKYGNFSSAPTYPVGTTFEFSCDPGYTLEQGSIIIECVDPHPDQWNETEPACRAVC  
SGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRGQDCIWWGVHVEEDKRIMLDVRLRIGPGDVLTFYDGDD  
LTARVLGQYSGPHSHEKLFETSMADVTIQFQSDPGTSLVGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPEL  
PEIPNGWKSPSQDLVHGTVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSQQRVTSCHD  
PGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVLTGTSILTCHDRQAGSPKWSDRAPKCLLE  
QLKPCHGLSAPENGARSPEKRLHPAGATIHFCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDP  
ICKAASLDGFYNSRSLDVAKAPAAASSTLDAAHIAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQG  
 KSSLQLPRTRPRPNRITVESAFDNPTVETGSLSFAGDERI

**FIG. 5F**





**>proteína SEZ6L ECD humana**

(SEQ ID NO: 17)

METDTLLWVLLWVPGSTGDHGAPLERDALPEGDASPLGPYLLPSGAPERGSPGKEHPEERVVT  
 APPSSQSAEVLGELVLDGTAPSAHHDIPALSPLLPEEARPKHALPPKKLPSLKQVNSARKQLRPK  
 ATSAATVQRAGSQPASQGLDLLSSSTEKPGPPGDPPIVASEEASEVPLWDRKESAVPTTPAPLQI  
 SPFTSQPVVAHTLPQRPEPEGPDMAQEAQEDTSPMALMDKGENELTGSASEEQETTSTII  
 TTTVITTEQAPALCSVSFSNPEGVIDSSDYPLPLNNFLECTYNVTVTGYGVELQVSVNLSDGELL  
 SIRGVDGPTLTIVLANQTLIVEGQVIRSPTNTISVYFRTFQDDGLGTFQLHYQAFMLSCNFRRPDS  
 GDVTVMDLHSGGVAHFHCHLGYELOQAKMLTCINASKPHWSSQEPICSA PCGGAVHNATIGRV  
 LSPYPENTNGSQFCIWTIEAPEGQKLHLHFERLLLDKDRMTVHSGQTNKSALLYDSLQTESVPE  
 EGLLSEGNIRIEFTSDQARAASTFNIRFEAFKHCYEPYIQNGNFTTSDPTYNIGTIVEFTCDPGH  
 SLEQGPAAIECINVRDPYWNDEPLCRAMCGGELS AVAGVLSPNWPEPYVEGEDCIWKIHVGEE  
 KRIFLDIQFLNLSNSDILTIYDGDVMPHILGOYLGNSGPQKLYSSTPDLTIQFHS DPAGLIFGKGQG  
 FIMNYIEVSRNDSCSDLPEIQNGWKTTSTHTELVRGARTYQC DPGYDIVGSDTLICQWDLSSSD  
 PPFCEKIMYCTDPGEVDHSTRLSDPVLIVGTTIQYTCNPGEVLEGSSLLTCYSREITGTPIWTSRLPH  
 CVSEESLACDNPGLPENGYQILYKRLYPGESLTFMCYEGFELMGEVTIRCILGQPSHWNGPLPVC  
 KVNQDSFEHALEVAEAAAETSLEGGLAGHHHHHHHHH

**FIG. 5H**



**>proteína SEZ6L2 ECD humana**

(SEQ ID NO: 19)

METDTLLWVLLWVPGSTGDGAPLPLKEEEILPEPGSETPTVASEALAEHLLHALLRRGPENMGYL  
 PGSDRPTLATPPAGQTLAVPSLPRATEPGTGLTTAVTPNGVRGAGPTAPELTPPPGTTAPPPPS  
 PASPGPLGPEGEEETTTTITTTTITVTSPVLCNNNISEGEGYVESPDLGSPVSRITGLLLDCTY  
 SIHVPGYGIEIQVQTLNLSQEEELLVAGGGSPGLAPRLLANSSMLGEGQVLRSPNTNRLLLHFQSP  
 RVPRGGGFRHYQAYLLSCGFPPRPAHGDVSVTDLHPGGTATFHCDSGYQLQGEETLCLNGTRPS  
 WNGETPSCMASCGGTIHNATLGRIVSPEPGGAVGNLTCRWVIEAAEGRRLHLHFERSLDEDN  
 DRLMVRSGGSPSPVIYDSMDDDVPERGLISDAQSLYVELLSETPANPLLSLRFEAFEDRCFAPE  
 LAHGNVTTTDPEYRPGALATFSLCPGYALEPPGPPNAIECVDPTEPHWNDTEPACKAMCGGELSE  
 PAGVLSPDWPQSYSPGQDCVWGVHVHQEEKRILLQVEILNVREGDMLTFLFDGDP SARVLAQL  
 RGPQRRRLSSGPDITLQFOAPPNPGLGQGFVLHFKEVPRNDTCPELPPPEWGWRTASH  
 GDLRGTVLTYYQCEPGYELLGSDILTCQWDLWSAAPPACQKIMTCADPGEIANGHRTASDAGFP  
 VGSHVQYRCLPGYSLEGAAMLTCYSRDTGTGPKWSDRVPKALKYEPCLNPGVPENGYQTLYKHH  
 YQAGESLRFCCYEGFELIGEVTITCVPHPSQWTSQPLCKVAYEELLNDRKLEVTQTITDPSRQLEG  
 GLAGHHHHHHHHH

**FIG. 5J**

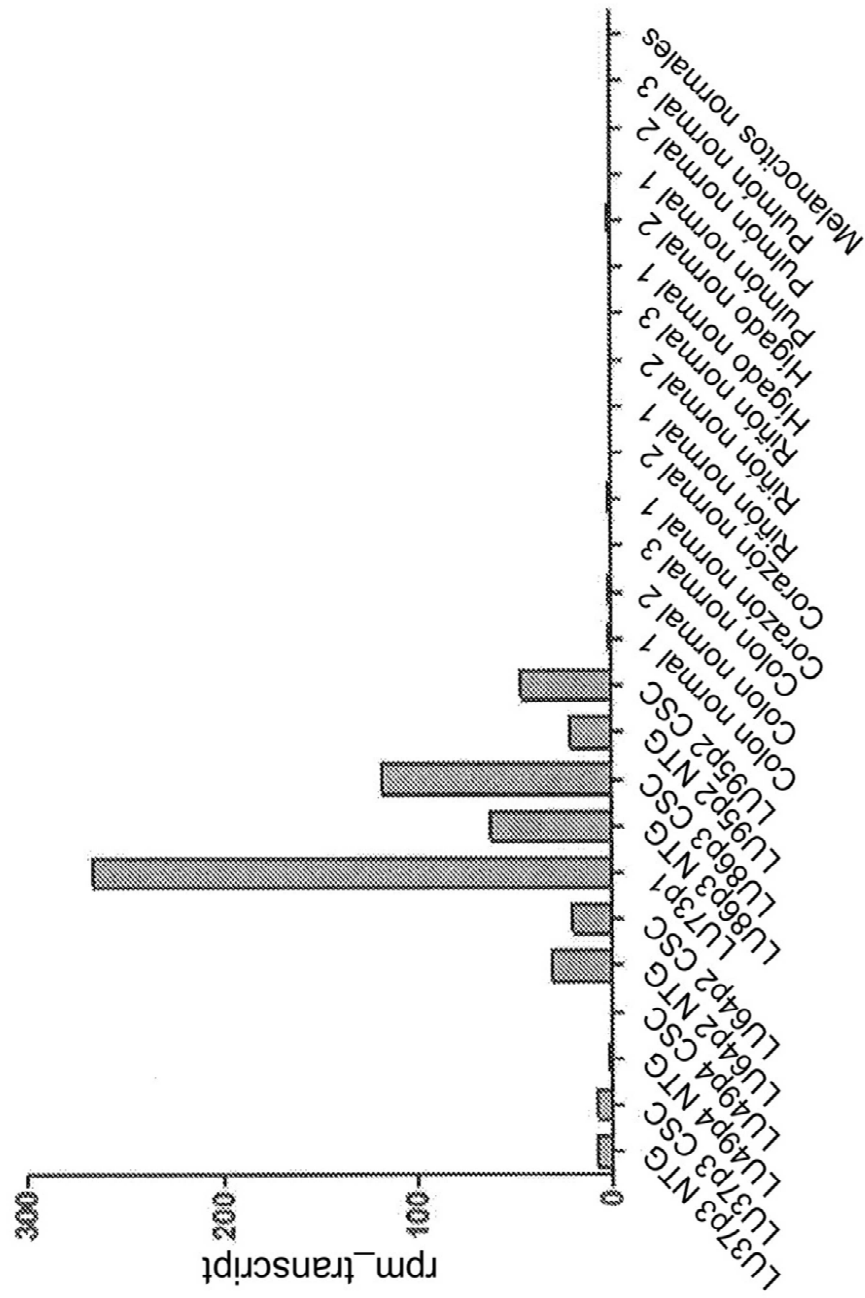
# Valores de expresión relativos para transcritos de ARNm asociados con tumores neuroendocrinos en líneas de NTX usando secuenciación de transcriptoma completo

	DLL1	DLL3	DLL4	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	ASCL1	NCAM1	CHGA	HES1	HES6	HEY1
LU37p3 - LCNEC	36.2	93.7	4.5	0.1	14.4	7.8	0.7	13.1	72.0	94.0	2.7	55.1	5.6
LU64p2 - SCLC	10.9	34.3	10.8	8.2	0.2	0.7	5.7	418.4	57.8	729.5	5.3	250.5	2.0
LU73p1 - SCLC	376.1	227.6	16.6	4.2	0.0	33.0	29.7	3479.1	77.5	515.0	24.5	3270.6	33.9
LU86p3 - SCLC	4.7	11.9	12.2	18.7	16.8	14.5	0.5	0.4	294.9	17.7	13.9	285.2	9.9
LU95p2 - SCLC	2.4	16.0	1.6	2.1	0.4	8.5	12.2	273.2	171.5	18.2	2.8	72.6	9.3
LU137p0 - LU_Ad	1.8	0.0	4.3	10.6	27.5	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	54.5	1.5	1.7
LU146p0 - LU_Ad	0.0	0.0	0.3	5.6	56.8	37.9	3.9	0.0	0.8	0.0	42.8	0.8	0.3
LU153p0 - LU_Ad	0.8	0.0	5.7	8.1	135.1	8.0	6.5	0.2	4.4	0.0	4.8	0.2	1.4
LU49p4 - LU_SCC	2.6	0.7	0.0	7.6	104.2	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	32.1	4.3	0.0
LU70p4 - LU_SCC	4.7	0.0	0.8	12.6	123.2	1.8	0.1	0.0	0.0	0.3	42.3	2.1	0.0
LU76p5 - LU_SCC	0.8	0.0	4.8	20.0	32.5	0.1	0.0	3.4	0.3	0.3	23.0	0.8	0.0
OV26p3 - OV	34.2	65.4	15.7	0.0	101.0	17.4	0.6	2153.7	138.8	23.1	4.3	35.1	7.1
OV100p0 - OV	0.0	0.5	0.4	3.6	154.2	16.3	0.5	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	17.3
OV45p3 - OV	1.7	1.9	0.1	14.9	53.2	84.5	2.7	0.0	60.4	0.1	14.6	2.4	6.7
OV55p5 - OV	0.3	0.2	0.0	31.0	139.8	71.7	1.4	0.0	11.4	0.0	19.4	1.9	2.0
OV72METp0 - OV	0.0	0.1	0.2	1.6	303.1	46.8	0.2	0.3	34.5	0.1	17.1	1.9	1.0
OV91METp0 - OV	0.3	1.6	0.1	10.5	340.1	245.3	2.3	0.0	3.9	0.0	31.7	1.2	11.4
Pulmón normal 1	1.7	0.0	5.7	8.2	85.9	33.1	11.4	0.4	3.4	0.0	13.8	0.1	43.0
Pulmón normal 2	17.0	0.1	9.8	24.0	81.5	54.0	62.6	5.3	4.6	0.4	23.2	2.4	40.2
Pulmón normal 3	26.9	0.2	31.6	145.0	25.5	339.3	51.7	0.8	1.8	1.3	11.9	8.1	34.1
Pulmón normal 4	0.2	0.0	6.0	11.8	81.5	40.4	15.8	0.0	1.2	0.0	11.4	0.3	0.4
Ovario normal	0.3	0.0	5.1	7.8	250.9	44.1	5.1	0.6	125.5	0.2	8.5	0.7	0.4

**FIG. 6A**

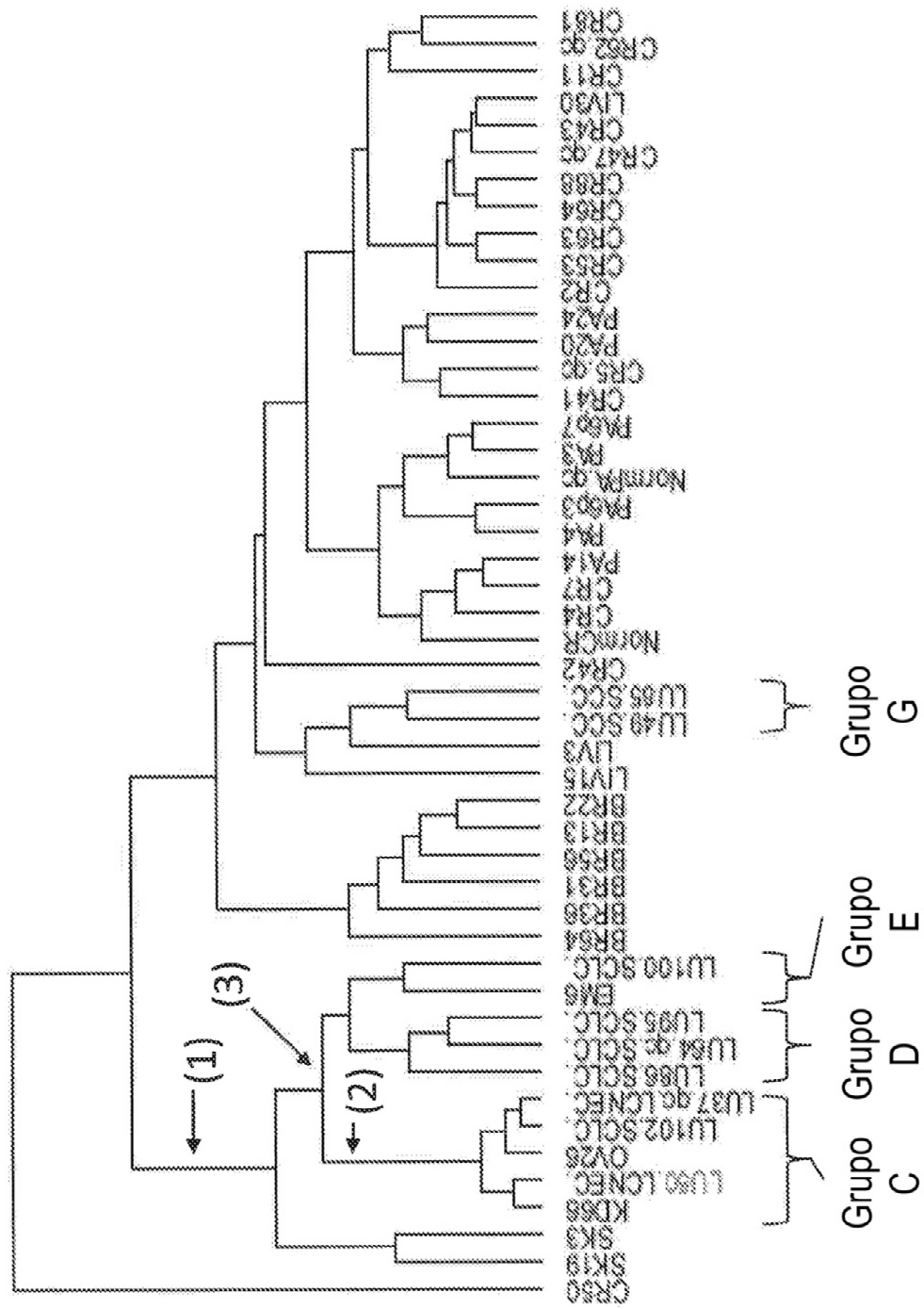


**Valores de expresión relativos para el transcrito de SEZ6 en  
varias muestras según lo determinado por la secuenciación  
de transcriptoma completa**



**FIG. 6B**

**Datos de micromatrices que muestran  
grupos de tumores con características  
neuroendocrinas**



**FIG. 7A**

# Valores de intensidad normalizados promedio para marcadores comunes del fenotipo neuroendocrino

	Grupo C				Grupo D		Grupo E		Grupo G				
Símbolo del gen	Mediana (48 muestras)	KD66	LU50(LCNEC)	OV26	LU102(SCLC)	LU37-qc(LCNEC)	LU86(SCLC)	LU64-qc(SCLC)	LU95(SCLC)	EM6	LU100(SCLC)	LU49(SCC)	LU85(SCC)
Complejo achaete scute homólogo 1	9	6589	8238	9382	12169	9664	11	3390	10298	14	261	8	5
Calcitonina	73	10136	8352	10035	14633	14547	70	24	2477	53	45	52	39
CGRP	143	2534	1147	1547	2584	2757	13189	433	1264	309	135	65	81
CD117, receptor kit	343	5978	4907	3561	6416	6254	17760	11215	13187	712	948	34	301
Cromogranina A	53	6167	8902	12049	8206	7408	7950	19669	53715	9726	4378	1249	2364
Cromogranina B	22	1615	2152	1516	1456	1242	2365	1362	4151	4656	1833	32	24
Dopadescarboxilasa	2441	21696	24512	23595	31824	25707	1498	4234	9297	85	334	134	286
Enolasa gamma (neural)	1910	2054	1881	1911	1573	1262	4043	4737	11110	6394	1824	2472	2241
Receptor alfa 1 de la familia GDNF	9	263	29	37	146	133	90	4	6	77	47	9	4
CD56	82	551	875	801	999	727	2618	2519	3296	361	2899	425	106
PGP9.5	415	16415	13163	12862	24212	19977	13414	9749	23738	7789	4249	122	8251
Proopiomelanocortina	94	751	427	590	750	657	66	560	5204	68	84	213	160
Somatostatina	67	27606	13116	16912	5869	12186	35	9	62	1992	3613	90	28
Receptor de somatostatina 5	613	733	906	875	636	633	907	344	622	916	662	918	401
Sinaptofisina	19	15	15	9	17	15	27	53	91	49	19	11	19
TTF1	18	3137	3508	2734	5180	3315	1258	3585	2229	27	311	85	8

**FIG. 7B**

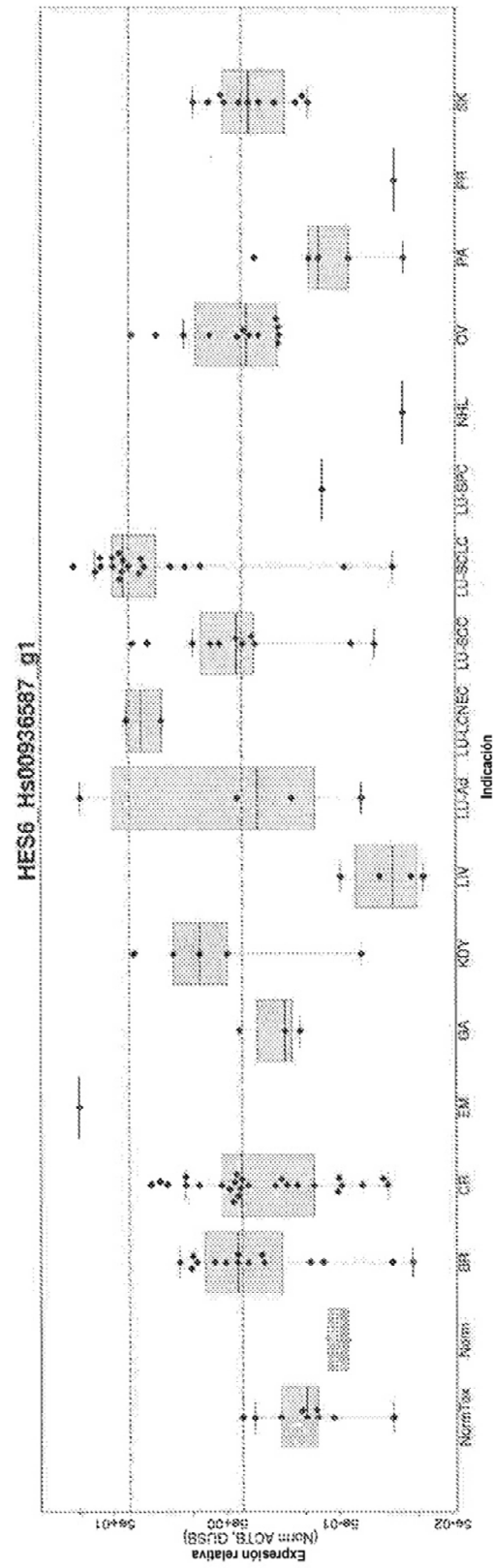


# Valores de intensidad normalizados promedio para genes seleccionados en la ruta Notch y ASCL1

	Grupo C				Grupo D				Grupo G			
	Mediana (48 muestras)	KD66	LU50(LCNEC)	OV26	LU102(SCLC)	LU37(LCNEC)	LU86(SCLC)	LU64(SCLC)	LU95(SCLC)	LU49(SCC)	LU85(SCC)	
ASCL1	9	6589	8238	9382	12169	9664	11	3390	10298	8	5	
DLL1	51	348	565	406	497	179	218	98	514	29	120	
DLL3	350	4584	3985	6232	5884	5233	1686	3137	5814	601	492	
DLL4	614	601	445	592	301	280	763	198	673	357	469	
HES1	670	128	129	160	92	82	551	137	335	2665	2024	
HES6	117	196	361	481	416	279	5456	2716	3535	28	33	
HEY1	89	86	101	116	103	77	1660	680	2502	3776	231	
HEYL	87	157	132	128	148	132	2645	102	267	333	80	
JAG1	630	159	114	110	95	111	743	521	311	9131	678	
JAG2	125	335	529	398	420	247	324	513	611	159	153	
NOTCH1	666	34	23	41	17	14	1039	381	202	4720	438	
NOTCH2	26	6	11	12	16	12	105	11	1	37	5	
NOTCH3	101	13	27	91	81	72	302	37		1474	322	
NOTCH4	14	6	7	13	9	5	14	15	69	14	7	
RBPJ	1289	1891	2255	1933	2717	2278	4502	2678	5167	1226	1029	

FIG. 7C

# Expresión de ARNm de HES6 en tumores neuroendocrinos derivados de qRT-PCR



**FIG. 7D**

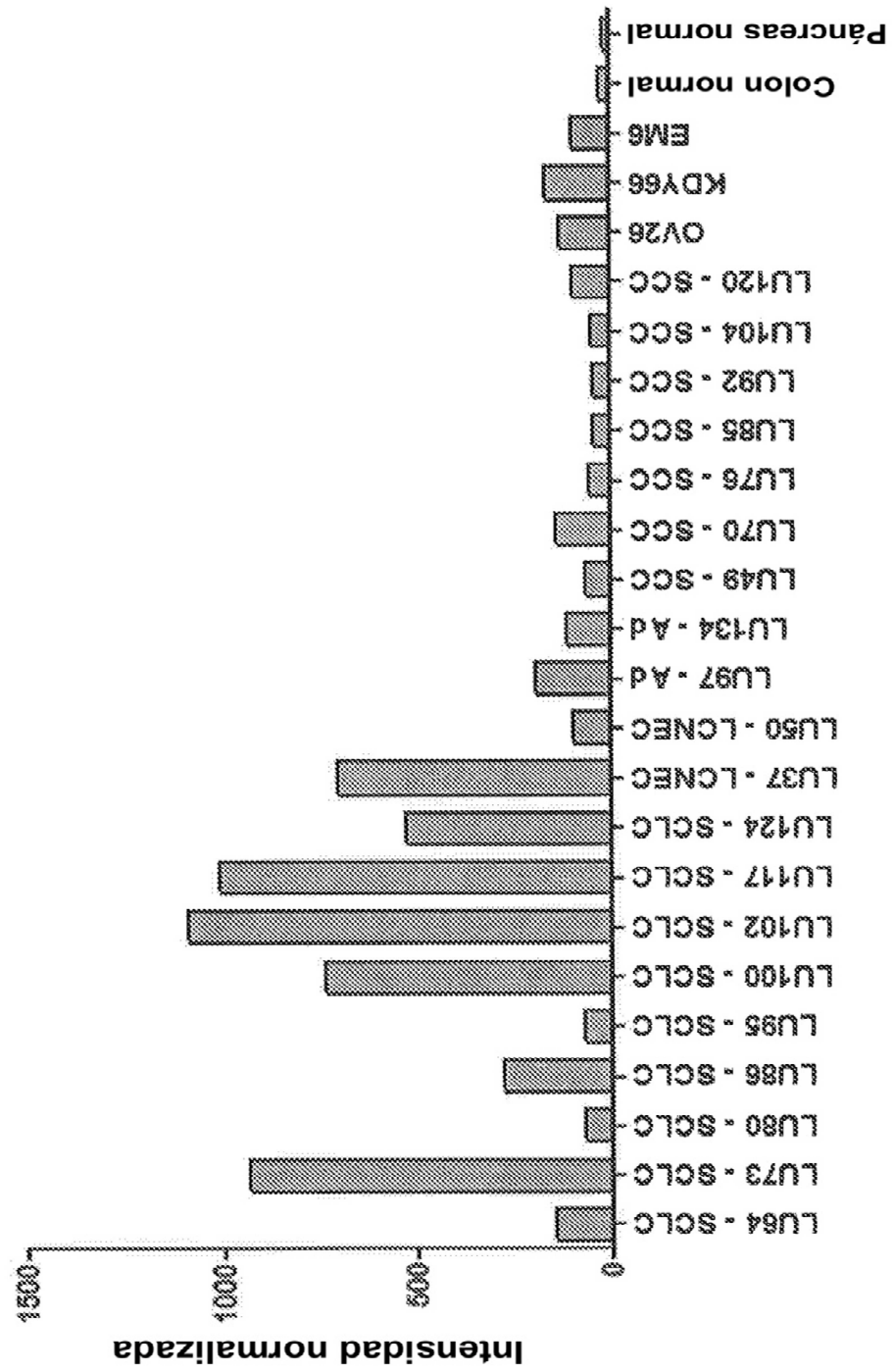
# Niveles de genes seleccionados ligados a fenotipos neuronales

Simbolo del gen	Mediana (48 muestras)	Grupo C				Grupo D				Grupo E				Grupo G			
		KD66	LU50 (LCNEC)	OV26	LU102 (SCLC)	LU37 (LCNEC)	LU86 (SCLC)	LU64 (SCLC)	LU95 (SCLC)	EM6	LU100 (SCLC)	LU49 (SCLC)	LU81 (SCLC)	LU49 (SCLC)	LU81 (SCLC)	LU49 (SCLC)	LU81 (SCLC)
Homólogo 1 del complejo achaete-scute	9	6389	8238	9380	12169	9664	11	3390	10246	14	261	764	8	764	8	764	8
Proteína 1 unida a X expresado en cerebro	62	2393	4403	5349	5987	3653	10549	15154	21549	14246	81	23397	22233	23401	27353	23401	27353
Proteína 3 unida a X expresado en cerebro	8484	3367	4345	5975	10392	5722	21036	25846	45934	2113	197	511	311	511	311	511	311
Proteína 4 unida a X expresado en cerebro	36	8	8	36	14	6	2108	2743	6238	361	2893	425	106	425	106	425	106
CD56	82	551	875	801	999	777	2618	2519	3296	14	103	18	3	18	3	18	3
Claudina 11	7	670	739	2374	5820	3373	548	126	213	3756	1026	22435	2310	22435	2310	22435	2310
Citoqueratina 10	2624	3096	2503	2855	5373	5057	2731	1642	4671	63	304	5283	5667	5283	5667	5283	5667
Citoqueratina 17	5858	5436	7664	9874	12145	8933	2600	3701	5971	877	816	2030	16311	2030	16311	2030	16311
Citoqueratina 19	19604	2081	2432	3214	2435	2532	445	317	7074	12	54	18	600	12	54	18	600
Citoqueratina 7	123	249	348	396	515	312	23	9	333	146	152	29	120	146	152	29	120
De tipo delta 1	51	348	565	406	497	179	1686	3137	5614	759	676	601	492	759	676	601	492
De tipo delta 3	350	4584	3465	6233	5366	5773	551	137	335	118	528	2665	2024	118	528	2665	2024
Potenciador piloso de split 1	670	126	129	160	92	82	5478	2716	9335	1634	594	28	33	1634	594	28	33
Potenciador piloso de split 6	117	196	361	481	416	279	149	16965	37411	121	572	34	26	121	572	34	26
Islote 1	48	18	23	22	33	16	331	135	799	6243	1563	161	29	6243	1563	161	29
LIM homeobox 1	21	9	12	29	8	1	308	231	416	4917	1475	6	2	4917	1475	6	2
NEUROD1	8	44	11	35	62	91	391	4359	4579	3019	450	61	65	3019	450	61	65
Diferenciación neurogénica 2	59	49	40	52	32	25	391	4359	4579	1311	1619	5132	659	1311	1619	5132	659
Molécula de adhesión a células neuronales	66	731	797	870	1156	1409	9725	206	1163	63	201	0	247	63	201	0	247
NRCAM	7	4	7	7	10	4	45	2252	27145	382	999	72	271	382	999	72	271
NK2 homeobox 2	145	6375	54524	7101	6912	6388	1164	9356	27132	147	935	42	20	1164	935	42	20
Rombotina 3	77	1950	2620	2468	1701	3052	37	693	4085	1002	3050	108	51	1002	3050	108	51
Secretagogina	23	445	299	473	1122	1265	231	3164	10135	5925	3721	54	19	5925	3721	54	19
Secretogranina II	26	1572	1961	1723	1870	1692	9546	5452	6341	2769	3426	5134	957	2769	3426	5134	957
Secretogranina III	1647	941	651	781	1123	742	9546	5452	6341	512	432	1106	107	512	432	1106	107
SEMA4C	118	313	318	279	241	220	1313	1859	619	135	590	51	61	135	590	51	61
SEMA6C	60	153	143	135	75	66	1087	435	2324	108	114	18	119	108	114	18	119
SEZ6	113	43	25	53	42	26	2317	3026	5631	3793	4933	1491	3247	3793	4933	1491	3247
SEZ6L	1464	1336	1667	1852	1336	1089	3754	6124	981	10	1880	11	17	10	1880	11	17
Homólogo 6 relacionado con las convulsiones	13	425	360	361	597	768	2816	74	3267	0	2337	1376	348	0	2337	1376	348
Box 11 de SRY (región determinante del sexo en Y)	8	171	175	270	396	313	1537	2265	3122	616	1512	37	27	616	1512	37	27
Box 2 de SRY (región determinante del sexo en Y)	5404	5693	5641	4070	3872	5240	1112	921	565	616	1512	11	10	616	1512	11	10
Box 4 de SRY (región determinante del sexo en Y)	10	1037	1040	1027	1108	1040	1150	1061	1110	2775	2488	85	8	2775	2488	85	8
Proteína asociada a sinaptozoma, 25 kDa	26	1418	1237	2115	3958	3076	1738	2585	2229	27	311	93	227	27	311	93	227
Sinaptotagmina IV	18	3137	3508	2734	5180	3315	7593	5553	3440	697	279	93	227	697	279	93	227
TTF-1	163	25	18	29	10	5	7593	5553	3440	697	279	93	227	697	279	93	227
Miembro 2 de la familia Zc	163	25	18	29	10	5	7593	5553	3440	697	279	93	227	697	279	93	227

**FIG. 7E**

# Valores de intensidad normalizados promedio para SEZ6 obtenidos mediante análisis de micromatrices

SEZ6

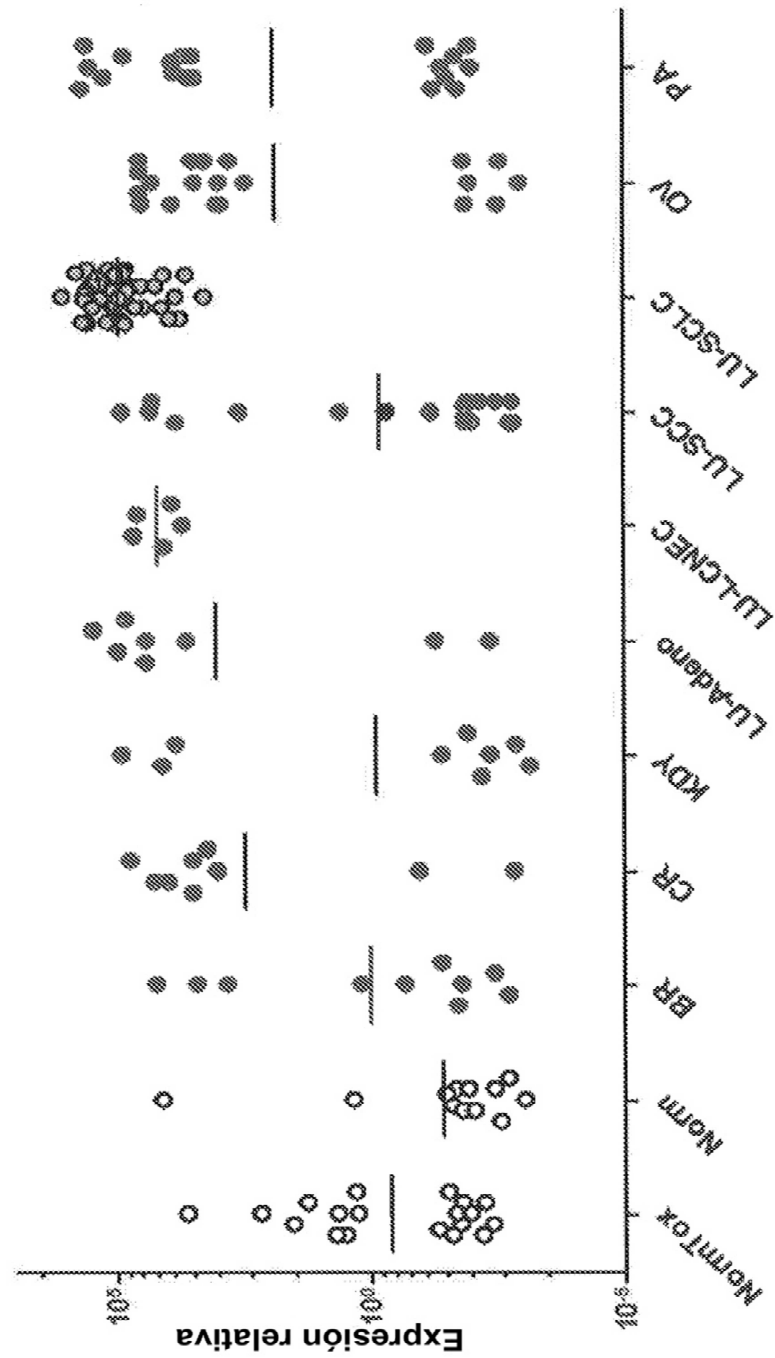


**FIG. 7F**



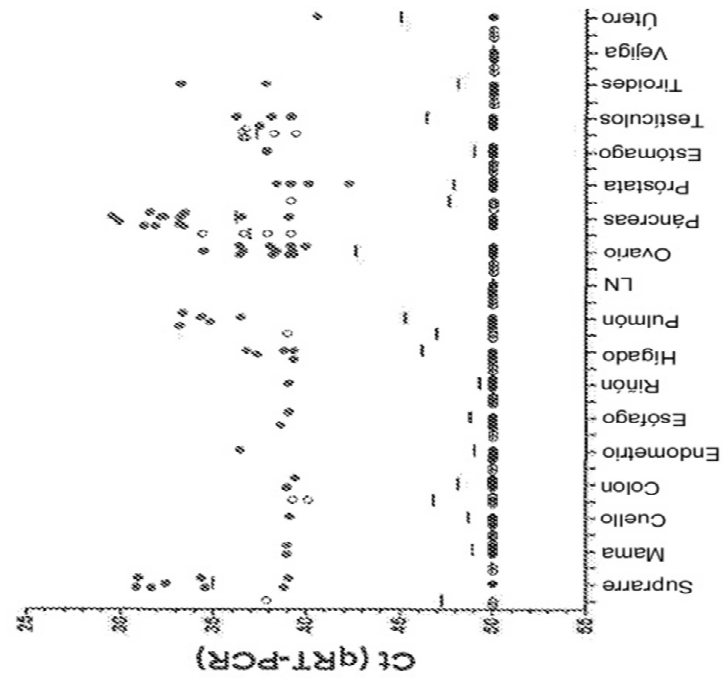
# Expresión de transcritos de ARNm de SEZ6 en líneas tumorales de NTX determinadas por qRT-PCR

SEZ6-qRT-PCR

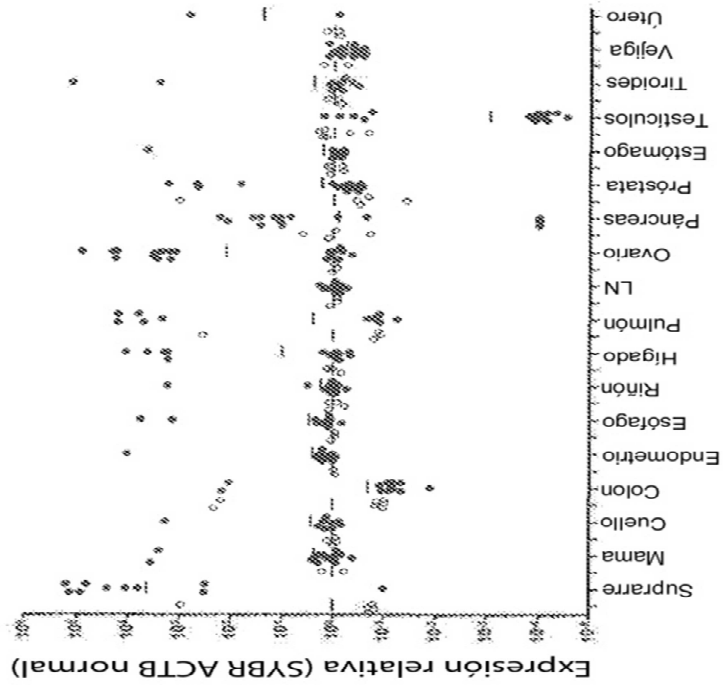


**FIG. 8B**

# Expresión absoluta y normalizada de ARNm de SEZ6 en varias muestras de tumor completo usando qRT-PCR



**FIG. 9A**



**FIG. 9B**



# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena ligera del modulador SEZ6 murino ejemplar

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	SEQ ID NO.
SC17.1	QIVLTQSPALMSASPGKRSITC	SANSTVSF	MIWYQKPKSSPTPWIV	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSTSLTSSMEAEADAATYC	QQWSSNSHTFGAGTKLEIK	20
SC17.2	DIVMSQSPSSIAVSIGKVTMSC	KSSQSLVSSNQSY	LAWYQKPKQSPKLLIV	WASTRES	GVPDRFTSGSGGDTFTLTSSVQAEDAVVYC	KQSYNLRTFGGKLEIK	22
SC17.9	DIVMSQSPSSIAVSIGKVTMSC	KSSQSLVSSNQSY	LAWYQKPKQSPKLLIV	WASTRES	GVPDRFTSGSGGDTFTLTSSVQAEDAVVYC	QQYNYWPTFGGKLEIK	24
SC17.16	DIVMTQSPASISVSGEVTITC	PASANIHSN	LWVYQKQKQSPQLIV	AATNLAD	GVPSPFSGSGSGTQSLKINSIQSEDFGWYC	QHPWGTPTFGGKLEIK	26
SC17.38	DIVVTQSPASIASLGQRATISC	RASESVEYGTSL	MQWFQKPKGPPKLLIV	AASRVES	GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEEDIAVYFC	QQDRKVPTFGGKLEIK	28
SC17.3	DIVMSQSPSSIAVSIGKVTMSC	KSSQSLVSSNQSY	LAWYQKPKQSPKLLIV	WASTRES	GVPDRFTSGSGGDTFTLTSSVQAEDAVVYC	QQYVSYPTFGGKLEIK	30
SC17.4	DIVMTQSPSSIAVSIGKVTITC	KASQDHSY	LWVYQKPKQSPKLLIV	RANRLID	GVPSPFSGSGSGQDYSLSLSLSDYEDMGVYFC	LQYDDFPWTTFGGKLEIK	32
SC17.8	DIVMTQSPSSIAVSIGKVTMSC	RSSQSLVHSNGDTY	LHWYQKPKQSPKLLIV	KYSNRES	GVPDRFTSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	SCSTLIPYTFGGKLEIKR	34
SC17.10	DIVMSQSPSSIAVSIGKVTMSC	KSSQSLVSSNQSY	LAWYQKPKQSPKLLIV	WASTRES	GVPDRFTSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	QQYVWPTFGGKLEIK	36
SC17.11	ENVLTQSPALMSASPGKVTITC	RASSSVSSY	LHWYQKQKSGSPKLLIV	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSTSLTSSVEAEADAATYC	QQVSDYPTFGGKLEIK	38
SC17.14	DIVMTQSPSSIAVSIGKVTMSC	RSSQSLVHSNGDTY	LEWFLQKPKQSPKLLIV	KYSNRES	GVPDRFSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	FQGSNVPYTFGGKLEIKR	40
SC17.15	QIVLTQSPALMSASPGKVTITC	SASSSVWY	MIWYQKPKSSPTPWIV	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSTSLTSSMEAEADAATYC	QQWSSNPFTSGGKLEIK	42
SC17.17	QIVLTQSPALMSASPGKVTITC	SASSSVSY	MIWYQKPKSSPTPWIV	DTSKLPS	GVPARFSGSGSGTSTSLTSSMEAEADAATYC	QQWSTPTPTFGAGTKLEIK	44
SC17.18	DIVMTQSPSSIAVSIGKVTITC	KASDHINW	LAWYQKPKGNAPRLIS	GATSELT	GVPSPFSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	QQYWSIP.LTFGAGTKLEIK	46
SC17.19	DIVLTQSPASIASLGQRATISC	KPSQSVDTGDSY	MIWYQKPKQSPKLLIV	AASNLIS	GVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEEDIAVYFC	HQINDDPWTFGGKLEIK	48
SC17.22	DIVLTQSPSSIAVSIGKVTMSC	RSSQSLVHSNGDTY	LGWYQKPKQSPKLLIV	GYSNRES	GVPDRFSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	FQGHVPTPTFGGKLEIK	50
SC17.24	DIVMSQSPSSIAVSIGKVTMSC	KSSQSLVSSNQSY	LAWYQKPKQSPKLLIV	WASTRES	GVPDRFTSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	KQSYNLRTFGGKLEIK	52
SC17.27	DIVMTQSPSSIAVSIGKVTMSC	RSSQSLVSSNQSY	INWLLQKPKQSPKLLIV	LWKLDS	GVPDRFTSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	WQGIQHPRTFGGKLEIK	54
SC17.28	DIVLTQSPALMSASPGKVTITC	RASQSIGTS	HWYQKQRTNGSPKLLIK	VASESIS	GVPSPFSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	QQNSNWP.LTFGAGTKLEIK	56
SC17.29	DIVMTQSPSSIAVSIGKVTITC	KASQDQVGTD	VAWYQKPKQSPKLLIV	WASTRHT	GVPDRFTSGSGGDTFTLTSSVQAEDIAVYFC	QQYSSVPTFGGKLEIKR	58
SC17.30	ENVLTQSPALMSASPGKVTITC	CRASSSVSSY	LHWYQKQKSGSPKLLIV	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSTSLTSSVEAEADAATYC	QQVSGVPLTFGAGTKLEIK	60

**FIG. 10A**



# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena ligera del modulador SEZ6 murino ejemplar

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
SCI7.32	DIQMTQSPASLSASVGETVTMTTC	RASGNIHNY	LWVYQQKQGGQQLLY	NAKTLAD	GVPKRFSGSGGQTQSLKINSLQPEDFGSY	QHFWSTPPTFGGGTLEIK	62
SCI7.34	ERKMTQSPSSMAYSLGERVTITC	KASQDINSY	LSWFQQKPGSPKLLY	RAARLVD	GVPKRFSGSGGQDQSLTSSLEVEDMGWYC	LQYDEFPPTFGGGTLEIK	64
SCI7.35	ENVLTQSPAIMSASPGKVTITC	RASSMGSY	LHWYQQKSGASPKLWY	STSNLAS	GVPARFSGSGGTSYSLTSSVEAEDAATYTC	QQYSAYPTFGGGTLEIK	66
SCI7.36	QIVLTQSPALMSASPGKVTMTTC	SASSSVSY	MYWYQQKPRSPKRWY	ITSNLAS	GVPARFSGSGGTSYSLTSSMEAEADAATYTC	QQWSSNPPTFGGGTLEIKR	68
SCI7.39	DVLTQTPTLSLPVSLGQASISC	RSSQSLVHRNGNTY	FHWYQQKPGSPKLLY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGGTDFTLKSRVEAEDGVYFC	SQSTYVPWTFGGGTLEIK	70
SCI7.40	DVMTQTPTLSRPVTLGQASISC	RSSQSLVHSGNTY	LHWYQQKPGSPKLLY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGGTDFTLKSRVEAEDGVYFC	SQWTHVPPTFGGGTLEIK	72
SCI7.41	QIVLTQSPALMSASPGKVTMTTC	SASSSVSY	MYWYQQKPRSPKRWY	ITSNLAS	GVPTRFSGSGGTSYSLTSSMGAEDAATYTC	QQWNTNPPTFGAGTLEIK	74
SCI7.42	ENVLTQSPAIMSASPGKVTMTTC	SASSSVNY	MYWYQQKSTSPKLLY	DTSKLTS	GVPGRFSGSGGNSYSLTSSNMEAEADAATYTC	FQSGGYPLTFGGGTLEIK	76
SCI7.45	ENVLTQSPAIMSASPGKVTMTTC	SASSSVNY	MYWYQQKSTSPKLLY	DTSKLTS	GVPGRFSGSGGNSYSLTSSNMEAEADAATYTC	FQSGGYPLTFGGGTLEIK	78
SCI7.46	SEVMTQTPTKFLVSAAGDRVTITC	KASQSVNRND	VAWYQQKPGSPKLLY	YASNRVT	GVPDRFSGSGYGTDFTFITVQAEDAATYTC	QQQYSSPPTFGGGTLEIK	80
SCI7.47	QIVLTQSPAIMSASPGKVTMTTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWY	DTSKLAS	GVPARFSGSGGSSYSLTSSMEAEADAATYTC	QQWSSTPPTFGGGTLEIKR	82
SCI7.49	DVMTQTPTLSVITGQPAISIC	KSSQSLLEDGKTY	LHWYQQKPGSPKLLY	LVSKLDS	GVPDRFSGSGGTDFTLKSRVEAEDGVYTC	WQGIQHPRTFGGGTLEIK	84
SCI7.50	DIVLTQSPALSLGQRATISC	RASQSVSTSSY	MHWYQQKPGQPPKLLK	YASNLES	GVPARFSGSGGTDFTLNHPVEEDATYTC	QHSWEIPIWTFGGGTLEIK	86
SCI7.53	DIVLTQSPALSLGQRATISC	RASQSVSTSSY	MHWYQQKPGHPKLLR	YASNLES	GVPARFSGSGGTDFTLNHPVEEDATYTC	QHSWEIPIWTFGGGTLEIKR	88
SCI7.54	DVLTQTPTLSVITGQPAISIC	KSSQSLVSDGKTY	LHWYQQKPGSPKLLY	LVSKLDS	GVPDRFSGSGGTDFTLKSRVEAEDGVYTC	WQGIQHPWTFGGGTLEIK	90
SCI7.56	DIVMCSPLSLAVSVGERVTMTSC	KSSQSLVSSNQKTY	LAWYQQKPGSPKLLY	WASTRES	GVPDRFSGSGGTDFTLSSVKAEDAATYTC	QQYNYWYTFGGGTLEIKR	92
SCI7.57	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTTC	TASSSVSSY	LHWYQQKPGSPKLLY	STSNLAS	GVPDRFSGSGGTSYSLTSSMEAEADAATYTC	HQYHRSPTFGGGTLEIK	94
SCI7.59	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNIHNY	LAWYQQKQGGQQLLY	NAKTLAD	GVPKRFSGSGGQTQSLKINSLQPEDFGYFC	QHFWSTPPTFGGGTLEIKR	96
SCI7.61	QIVLTQSPAIMSASPGKVTISC	SASSSVSY	MYWYQQKPGSPKRWY	ITSNLAS	GVPARFSGSGGTSYSLTSSMEAEADAATYTC	QQYHVPWTFGGGTLEIK	98
SCI7.63	SIVMTQTPTKFLVSAAGDRVAITC	KASQSVSND	VAWYQQKPGSPKLLY	ASNRVT	GVPDRFSGSGYGTDFTFITVQAEDAATYTC	QQQYSSPPTFGGGTLEIKR	100

**FIG. 10A (Cont.)**

# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena ligera del modulador SEZ6 murino ejemplar

mAb	FW1	CDR-H1	FW2	CDR-H2	FW3	CDR-H3	SEQ ID NO.
3C17.71	DQMTQSPASLSASVGETVTIAC	RASGNIHNY	LTWYQQKQKGPQLLYY	NAKTLAV	GVPFRFSGSGGTQYSLKINSIQPEDFGSYTC	QHFWMTPTTFGGGKLEIK	102
3C17.72	DQMTQTTSLSASLGBRVITSC	SASQGISNY	LHWYQKRPDGTVALIYY	YTSSLHS	GVPKSFSGSGGTDYSLTSSNLEPEDATYYC	QQYSLPTTFGGGKLEIKR	104
3C17.74	DQMTQSSSYVSLSLGGRTTTC	KASDHINW	LAWYQKRPENAPRLIS	GATSIET	GVPFRFSGSGGKDYTLTSLQIEDVATYYC	QQYWSTPTTFGAGTKLEIK	106
3C17.76	DVITQDELNPVTSGESVDSIC	RSSKSLYDGGTY	LHWFLQRPQSPQLIYY	LMSTRAS	GVSDFRFGSGSGTDFTLISRKAEDVGVYYC	QQLVEPRTFGGGKLEIK	108
3C17.77	DQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNIHNY	LAWYQKQKGPQLLYY	NAKALAD	GVPFRFSGSGGTQYSLKINSIQPEDFGSYTC	QHFWSTPTTFGGGKLEIK	110
3C17.79	DQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNIHNY	LAWYQKQKGPQLLYY	NAKTLAD	GVPFRFSGSGGTQYSLKINSIQPEDFGSYTC	QHFWSTPTTFGGGKLEIK	112
3C17.81	DVMSQSPSLTVSGERVTISC	KSSQSLYVSTNQKIV	LAWYQKRPQGPQLIYY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLAINSWAEADLAIVYC	QQYVSYPYTFGGGKLEIKR	114
3C17.82	QIVLTQSPAIMSASLGEETITC	SASSSVSY	MHWYQKQKGPQLIYY	STSNLAS	GVPFRFSGSGSGTPLYSLTSSVEAEADAIVYC	HQWSSFTFGSGTKLEIK	116
3C17.84	QIVLTQSPAIMSASPGKVTMTIC	SASSSVSY	MHWYQKQKGPSPKRWIV	DTSKLAS	GVPFRFSGSGSGTSLTSSNLEAEADAIVYC	QQWSSSTPTTFGGGKLEIKR	118
3C17.85	DVMTQAAFSNPVLTGTSASISC	RSSKSLHNGITY	LYWYQKQKGPQLIYY	QKSNLAS	GVPFRFSGSGSGDFTLISRVEAEADGVYYC	ACNLEHPTFGGGKLEIK	120
3C17.87	DVMTQTPLSLPVSLGDAQSISC	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKGPQLIYY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLISRVEAEADLGWFC	SQSTHVPNMFSGGKLEIK	122
3C17.89	DVMTQTPLSLPVSLGDAQSISC	RSSQSLVHNGNTY	LEWYQKQKGPQLIYY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLISRVEAEADGVYYC	FCQSHVPTFGSGGKLEIK	124
3C17.90	DVMSQSPSLAVSISGERVTMISC	KSSQSLYSSNQKIV	LAWYQKQKGPQLIYY	WASTRKS	GVPDRFTGSGSGTDFTLITSSVKAEDLAIVYC	HQYVSYPVTFAGGKLEIK	126
3C17.91	DVMTQTPLSLPVSLGDAQSISC	RSSQSLVHNGNTY	LLWYQKQKGPQLIYY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFAKISRVEAEADGVWFC	SQSTHVPWTFGGGKLEIK	128
3C17.93	DVMSQSPSLAVSISGERVTMTIC	KSSQSLYSSNQKIV	LAWYQKQKGPQLIYY	WASTRES	GVPDRFSGSGSGTDFTLITSSVKAEDLAIVYC	QQYVRYPLTFGAGKLEIK	130
3C17.95	DQMTQTTSLSASLGBRVITSC	SASQGINNY	LHWYQKQKGPVTLIYY	YTSSLHS	GVPFRFSGSGSGTDYSLTSSNLEPEDATYYC	QQYSLUPWTFGGGKLEIK	132
3C17.97	DVMTQTPLSLPVSLGDAQSISC	RSSQSLVHNGNTY	LHWYQKQKGPQLIYY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLISRVEAEADGLVFC	SQSTHVPRTFGGKLEIK	134
3C17.99	DVMSQSPSLAVSISGERVTMISC	ESSQSLYSSNQKIV	LAWYQKQKGPQLIYY	WASTRDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLITSSVPAEADVAIVYC	QQYVSYPVTFGAGKLEIK	136
3C17.102	QIVLTQSPAIMSASPGKVTMTIC	SASSSVSY	MHWYQKQKGPSPKRWIV	DTSKLAS	GVPFRFSGSGSGTSLTSSNLEAEADAIVYC	QHWSSTPTTFGAGKLEIK	138

FIG. 10A (Cont.)

# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena ligera del modulador SEZ6 murino ejemplar

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
SC17.114	DVAMTQSPSLPVSIGDQASISC	RSSQSLVHSNGNTY	LHWYLOKPGQSPKLLY	KVSSRF	GVPDRFSGSGSGTDFTLKSRVEAEDI	SGSTHVPFTFGSGTKLEIK	140
SC17.115	DVAMTQSPSLPVSIGDQASISC	RSSQSLVHSNGNTY	LHWYLOKPGQSPKLLY	KVSNRF	GVPDRFSGSGSGTDFTLKSRVEAEDI	SGSTHVPFTFGSGTKLEIK	142
SC17.120	DVITQSPASVSLGQRATISC	RASESVDSYGNF	MHWYQKPGQSPKLLY	RASNLS	GIPARFSGSGSRDFTLTNPVEDEVATYC	QQSNEDPYTFGGGKLEIKR	144
SC17.121	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTIC	SASSSVY	MHWYQKSGTSPKRWY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSSLTSSMETEDAATYC	QQWSSNTPPTFGSVTKLEIK	146
SC17.122	DVITQDDELNPVTSSESISIC	RSSKSLLYKDKTY	LHWYLOKPGQSPKLLY	LMSTRAS	GVSDFRFSGSGSGTDFTLKSRVEAEDI	QQQLVEVPRTFGGKLEIK	148
SC17.140	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTIC	SASSSVY	MHWYQKSGTSPKRWY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSSLTSSMEADAATYC	QQWSSNTPPTFGSGTKLEIK	150
SC17.151	DVITQSPASVSLGQRATIPC	RASESVDSYGNF	MHWYQKPGQSPKLLY	RASNLS	EIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEADVVATYC	QQSHEDPYTFGGGTAKLEIKR	152
SC17.156	DVAMTQSPSLPVSIGDQASISC	RSSQSLVHSNGNTY	LEWYLOKPGQSPKLLY	KVSNRF	GVPDRFSGSGSGTDFTLKSRVEAEDI	FGGSHVPPPTFGGKLEIK	154
SC17.161	DVMSQSPSSVSLVSGKVTMNC	ESSQSLVHSNGNTY	LAWYQKPGQSPKLLY	WASTRDS	GVPDRFSGSGSGTDFTLTSSVRADDPVATYC	QQVFNVPILTFGAGTKLEIK	156
SC17.166	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTIC	SASSSVY	MHWYQKSGTSPKRWY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSSLTSSMEADAATYC	QQWSSNTPPTFGGKLEIKR	158
SC17.187	DIKMTQSPSSVSLGERTITIC	KASQDINSY	LSWFQKPGKSPETLLY	RANRLID	GVPDRFSGSGSGTSSLTSSLEVDMGTYC	LOYDEPPPTFGGKLEIK	160
SC17.191	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTIC	SASSSVY	MHWYQKSGTSPKRWY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSSLTSSMEADAATYC	QQWSSNTPPTFGAGTKLEIK	162
SC17.198	DLVLTQSPASVSLGQRATISC	RASESVDSYGNF	MHWYQKPGQSPKLLY	LASNLS	GVPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDATYC	QHSRELPTTFGGGTLEIKR	164
SC17.199	DVLTQSPASVSLGQRATISC	RASESVDSYGNF	MHWYQKPGQSPKLLY	RASNLS	GIPARFSGSGSRDFTLTNPVEADVVATYC	QQSNEDPYTFGGGKLEIKR	166
SC17.200	DVLTQSPASVSLGQRATIPC	RASQSDYNGISY	MHWYQKPGQSPKLLY	AASNVSQ	GIPARFSGSGSGTDFTLTNPVEEEDATYC	QQSNEDPYTFGGGKLEIK	168

**FIG. 10A (Cont.)**

# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena ligera del modulador SEZ6 humanizado ejemplar

mAb	FW1	CDRL1	FW2	CDRL2	FW3	CDRL3	SEQ ID NO.
hSC17.16	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTCR	RASAHNSN	LVVYQQKPGKAPKLLIY	AATNLAD	GVPSRFSGSGSGTDFTLTSSLPQEDFATYYC	QHFWGTPRTFGGGTKLEIK	170
hSC17.17	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	SASSSVSY	MHWYQQKPGQAPRLIY	DTSKLPS	GPAPRFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAYYYC	QQWSSTPTFGGQTKLEIK	172
hSC17.24	DIVMTQSPDSLAUSLGERATIN	KSSDELLYSSNQSY	LAWYQQKPGQPKLLIY	WASTRES	GVPDFRFSGSGSGTDFTLTSSLAQEDVAVYYC	KQSYNLRTFGGGTKVEIKR	174
hSC17.28	EIVLTQSPDFGVTPKEVTITC	RASQSIGTS	IHWYQQKPGQPKLLIK	YASESIS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTSSLEAEDAATYYC	QQNSNWPLTFGGQTKLEIK	176
hSC17.34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTC	KASQDINSY	LSWFQKPGKAPKSLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGTDFTLTSSLPQEDFATYYC	LQVDEFPTEFGGQTKLEIK	178
hSC17.46	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTTC	KASQSVNND	VAHWYQQKPGKAPKLLIY	YASNRIT	GVPSRFSGSGSGTDFTLTSSLPQEDFATYYC	QQDYSSPTFGGQTKLEIK	180
hSC17.151	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASESDSYGHSF	MHWYQQKPGQAPRLIY	RASNLIES	GPAPRFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAYYYC	QQSHEDPTFGGQTKLEIK	182
hSC17.155	DIVMTQSPDSLAUSLGERATINC	KSSQSLYSSNQKWI	LAWYQQKPGQPKLLIYW	WASTRKS	GVPDFRFSGSGSGTDFTLTSSLAQEDVAVYYC	HQVYSYPLTFGGGQTKLEIK	184
hSC17.156	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSVHSNGNTY	LEWYQQKPGQPKLLIY	KYSNRFS	GVPDFRFSGSGSGTDFTLKSRVCAEDVGVYY	CFQGSHPPTFGGQTKLEIK	186
hSC17.161	DIVMTQSPDSLAUSLGERATINC	ESSQSLYSSNQKWI	LAWYQQKPGQPKLLIY	WASTRES	GVPDFRFSGSGSGTDFTLTSSLAQEDVAVYYC	QQVFNWPLTFGGQTKLEIKR	188
hSC17.200	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASQSDVYNGISY	MHWYQQKPGQAPRLIY	AASNWOS	GPAPRFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAYYYC	QQSIEDPPTFGGGTKVEIK	190
hSC17.200-11	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	RASQSDVYDGISY	MHWYQQKPGQAPRLIY	AASNWOS	GPAPRFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAYYYC	QQSIEDPPTFGGGTKVEIK	192

**FIG. 10A (Cont.)**

# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena pesada del modulador SEZ6 murino ejemplar

naAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
SC17.1	SDVQLQDSGPGLVKPGASVLSVCTVT	GYSTWGY	YVNWVQPGKQKLEWNGN	HNSSGNTN	YNPSLKRISRTDTSKQNFQLQNSVTTEDATATYC	ATTNWDYFDYWGQGTGLTVSS	21
SC17.2	QVQLQDSDAELVKPGASVMSCKAS	GYFTDHT	IHWVWKQRPQGLEWIGY	INPDGST	KYNEEFKQKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFC	ARSYSNYFDYWGQGTGLTVSS	23
SC17.9	QVQLQDQPGAEVLRPGASVLSCKAS	SGYFTDWW	MINWVKQRPQGLEWIGA	IDPSDST	SYNPKFKGKATLTVDTSSTSSAYMQLNSLTSEDSAVYFC	ARRGTGPKPLVYWGQGTGLTVSA	25
SC17.16	EVQLQDSGPELMKPGASVMSCKAS	GYFTDYN	MYWVVKQNGKSLWEIGE	INPNNGGT	AYNPKFRKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDSAVYFC	ARYDKGFDYWGQGTGLTVSS	27
SC17.38	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFS	GFSLNTSGMS	VGVWVQPSGRLWLAH	IHWNGDK	YVNPALKSLRTSKDTSNMQVFLKASVATADTATYFC	AHRQYVYAMDYWGQGTSTVSS	29
SC17.3	QVQLQDQGAELVKPGASVLSCKAS	SGYFTPSYV	HCVKQRPQGLEWIGV	INPSNGRT	NYNPKFKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFC	VRGGTGYTMDYWGQGTSTVSS	31
SC17.4	QVQLQDSGPELKPGETVMSCKAS	GYFTDYS	MHWVVKQAPGKGLWLGW	INTETGP	TYSEDFGRFAFSLTASTAYLQNNLKNEDATATYFC	VKNKGWFAVYWGQGTGLTVSA	33
SC17.8	QVHLQDSGTEVMPGASVMSCKAT	GYFTSSYV	IEWKQRPQGLEWIGE	ILPGSGNT	NNNEKFGKATLTADTSNTAYMQLNSLTSEDSAVYFC	AGGPAAYWGQGTGLTVSA	35
SC17.10	EVQLQDSGAEELVKPGASVLSCTAS	GFNIKDTY	MHWVVKQRPQGLEWIGR	IDPAVNT	KYDPRKQKATLTADTSNTAYLQSLTSEDTAVYFC	VRGNVYWGQGTGLTVSA	37
SC17.11	EVQLQDSGPELVKPGALVMMSCAS	GYFTDYN	MHWVVKQSHGSLWEIGE	IPYNDT	FYNPKFKDKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDSAVYFC	ARRHRYDGRYADYWGQGTSTVSS	39
SC17.14	EVQLQDSGPELVKPGASVMSCKAS	GYFTDYN	MINWVKQSHGSLWEIGV	INPNNGT	RYNPKFKGKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDSAVYFC	TRWGTTVVGANWGQGTGLTVSS	41
SC17.15	DYKLVEGGGLVKLGSLKLSKAAS	GFTESSYA	MSWVRQTPKRLWVAT	ITSGGNT	YVPSVNGRTSKDTSNMQVFLKASVATADTATYFC	ARRDYSSSYMFAVWGQGTGLTVSA	43
SC17.17	EVQLQDSGPELVKPGASVMSCKAS	GYFTDYN	MHWVVKQNGKSLWEIGE	INPNNGT	GYNPKFKGKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDSAVYFC	ARTYSYSEFAVWGQGTGLTVSA	45
SC17.18	QVTLKESGPGLOPSQTLSTCSGFS	GFSLSTMG	VGVWVQPSGRLWLAH	IHWDDSK	YVNPALKSLRTSKDTSNMQVFLKASVATADTATYFC	ARKGTARATRGFAVWGHTGLTVSA	47
SC17.19	SDVQLQDSGPGLVKPGASVLSVCTVT	GYSTSSYT	YVNWVQPGKQKLEWNGY	IHYSGST	NYNPKLSRISRTDTSKQNFQLQNSVTTEDATATYFC	ASRYYTDANGFAVWGQGTGLTVSA	49
SC17.22	QVQLQDSGPELVKPGASVMSCKAS	GYFTNNG	MINWVKQAPGKGLWNGW	INVTGEP	TYADDKGRFAFSLTASTAYLQNNLKNEDATATYFC	TRGYGSSYDALDYWGQGTSTVSS	51
SC17.24	QVQLQDSDAELVKPGASVMSCKAS	GYFTDHT	IHWVVKQRPQGLEWIGY	INPDGST	KYNEEFKQKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYFC	CARSYSNYFDYWGQGTGLTVSS	53
SC17.27	QVQLQDSGAEELVKPGASVLSCKAS	GYFTDYE	MHWVVKQTPVHGLEWIGG	IDPETGTA	YNDKFKGKATLTADKSSSTAYMELSLTSEDSAVYFC	TRWFSYWGPGTGLTVSA	55
SC17.28	QVHLQDSRPELVKPGASVMSCKAS	GYGTRSY	IHWVVKQRPQGLEWIGY	ISGSGGT	TYNPKFKGKATLTADNPSTAYMHLSLTSEDSAVYFC	ARRGVRFEDYWGAGTGLTVSS	57
SC17.29	EVQLQDSGPELVKPGASVMSCKAS	GYFTDYN	MHWVVKQNGKSLWEIGE	INPNNGT	GYNPKFKGKATLTVDKSSSTAYMELSLTSEDSAVYFC	AGGPAFAVWGQGTGLTVSS	59
SC17.30	EYKLVESEGELVQPSMMKLSCTAS	GFTFSDY	MAWVRQVPEKLEWVAN	INVDGST	YVLSLKRIFSLRDNKMLVQLMQLNSLTSEDTATYFC	ARRDYGSSPSVYFDYWGAGTGLTVSS	61

**FIG. 10B**



# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena pesada del modulador SEZ6 murino ejemplar

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
3C17.32	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCKAS	GYTFSDY	MSWVYRQSPKGLWVAE	IRLKNRYAT	HYAESVKGRTISRDDSKSSVFLQMNHLRTEDTGYYC	TRHYYYAMDYWGQGTSTVSS	63
3C17.34	EVQLQDSGPPELVKPGASVKISCKAS	GYTFDYN	MDWVYKQSHGKRLWVIGY	IPYDNGGA	GYNQKFKGKATLVDSKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	SKSITTAFAFYWGQGTTLTVSA	65
3C17.35	EVQLQDSGPPELVKPGALVKISCKAS	GYTFDYY	IHWVYKQSHGKSLWIGE	INPYNGET	LYNQKFKGKATLVDSKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARRGWYLTGYAMDYWGQGTSTVSS	67
3C17.36	EVQLQDSGPPELVKPSQSLTCSVT	GDSTSDY	WINWIRKPEPKVETMVG	INYSGST	YYPNLSKRSISRTSDSKNQYVQLQNSVSESDTATYYC	ARTSYNKLFLPAYWGQGTTLTVSA	69
3C17.39	EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSKAAS	GYTFSSYG	MHWVYRQAPKGLWVAE	ISSNDGTI	YYADTVRGRTISRDNKNTFLQMTSLRSEDATAMYYC	ARPSNWVFDYWGQGTTLTVSS	71
3C17.40	QVQLQDPPGAEIVRPGASVKISCKAS	GYTFDYY	MINWYKQSPGQGLWVIGT	IDPSDST	RYNQKFKGKATLVDSSTAYVDSLSLTSSEDSAVYYC	ASGGRGPGYWGQGTPTVSV	73
3C17.41	DVQLVESGGGLVKGGLKLSKAAS	GYTFSSVA	MSWVYRQTPKRLWVAE	ISSGGGNT	YYPDSVKGRTISRDNKNTFLQMSLSKSEDTAMYYC	ARRDYYGTSTYVMEFYWGQGTTLTVSA	75
3C17.42	DVQLVESGGGLVPPGGSILKLSKAAS	GYTFSDY	MSWVYRQTPKRLWVAE	INSGGNT	YYPDSVKGRTISRDNKNTFLQMSLSKSEDTAMYYC	TNGNHWGQGTTLTVSS	77
3C17.45	QVQLQDPPSVLRPGDSEKLSCKAS	GYTFSDY	MHWVYKQSPGQGLWIGE	IPHPSGST	NYNEKFKGKATLVDSSTAYVDSLSLTSSEDSAVYYC	VGGHYDYWGQGTTLTVSS	79
3C17.46	QVQLQDPPGAEIVKPGASMKLSCKAS	GYTFSDY	INWVYKQSPGQGLWGN	IPDITTT	NYNEKFKGKATLVDSSTAYVDSLSLTSSEDSAVYYC	AREYVDGTYDAMDYWGQGTSTVSS	81
3C17.47	EVQLQDSGPPELVKPGASVKISCKAS	GYTFDYY	MRWVYKQSPKSLWIGE	INPSTGGT	TYNQKFKGKATLVDSKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARGGYLYYFDYWGQGTTLTVSS	83
3C17.49	QVQLQDSGAEIVRPGASVTLCKAS	GYTFDYE	MHWVYKQTPVHGLWVIG	IDPETGGT	AYNQKFKGKATLVDSKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	TRWFSYWGQGTTLTVSA	85
3C17.50	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSKAAS	GYTFSDY	MHWVYRQAPKGLWVAE	ISSGRTI	YYADTVKGRTISRDNKNTFLQMTSLRSEDATAMYYC	ARVYVGYSTGYFDYWGQGTTLTVSS	87
3C17.53	EVQLQDSGPPELVKPGASVKISCKAS	GYTFDYN	MHWVYKQSHGKRLWVIGY	IPHYNGGS	GYNQKFKGKATLVDSNNTTYMELRSLTSEDSAVYYC	ARSDYDVTWFSYWGQGTTLTVRA	89
3C17.54	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCKAS	GYTFSDY	INWVYRQSPKGLWVAE	IRNKNRYAT	HYAESVKGRTISRDDSKSCVFLQMNHLRPEDTGYYC	TRGGYWGQGTTLTVSS	91
3C17.56	QIQLVDSGPPELVKPGETVKISCKAS	GYTFDYG	MINWVYKQAPGKGLWVAE	INTYTGEP	TYADDFKGFAPFASLETASTASLQIHLKNEDEATYYC	ARIGDSSPSDYWGQGTTLTVS	93
3C17.57	QIQLVDSGPPELVKPGETVKISCKAS	DYTFDPS	IHWVYRQSPGKGLWVIG	INTETGEP	VAEDFKGFAPFASLETASTAFQIYNLKNEDGATYYC	ARGRYVGHVAMDYWGQGTSTVSS	95
3C17.59	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCKAS	GYTFSDY	MINWVYRQSPKGLWVAE	IRLKNRYAT	HYAESVKGRTISRDDSKSSVFLQMNHLRAEDTGYYC	TRLWDFAMDYWGQGTSTVSS	97
3C17.61	QVTLKESGGPILQPSQTLSTCSFS	GYTFSDY	VGVYRQSPGKGLWVAE	INWVDYK	YYPNLSKRSISRTSDSKNQYVQLQNSVSESDTATYYC	ARIGYSSSRSCWYFDYWGQGTSTVSS	99
3C17.63	QVQLQDSDAELVKGASVKISCKAA	GYTFDLT	IHWVYKQSPKGLWVIGY	IPYDSTNT	KYNEKFKGKATLVDSKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARMITPYFDYWGQGTTLTVS	101

**FIG. 10B (Cont.)**

# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena pesada del modulador SEZ6 murino ejemplar

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ. ID NO.
5CL7.71	EVKLEESGGGLVQPGGSMVKLSVCAAS	GIHFSNYW	MNHWYRQSPKQGLEWVAE	IRLKSNNYST	HYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNINRAEDTGYYC	TRHYYYAMDYWGQGTSTVSS	103
5CL7.72	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS	GFTFSSYG	MSWYRQITPEKRLWVAA	INSNGGST	YYPDTVKGRLTISRDNKGNTLYLQMSLSRSEDALYYC	VRDDGYYVFFAYWGQGTSTVSA	105
5CL7.74	QVQLKQSGPELVAPGGSLTCTVS	GFSLTSYG	VDWVVRQSPGKGLWLG	IWGGGST	NYNSALKSRSLTKDKNSKQVFLKMNLSLQTDITAMYYC	ASGDYDGLWFAFWGQGTSTVSA	107
5CL7.76	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSVCAAS	GFTFSSYG	MSWYRQITPEKRLWVAT	ISSGGTFT	YYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLSKSEDTAMYYC	SRHGWGWGQGTSTVSA	109
5CL7.77	EVKLEESGGGLVQPGGSMVKLSVCAAS	GFTFSNYW	MNHWYRQSPKQGLEWVAE	IRLKSNNVAT	HYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNINRAEDTAYYC	TRHYDYAMDYWGQGTSTVSS	111
5CL7.79	EVKLEESGGGLVQPGGSMVKLSVCAAS	GFTFSDYW	MNHWYRQSPKQGLEWVAE	IRLKSNNVAT	HYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNINRAEDTGYYC	TRHYDYAMDYWGQGTSTVSS	113
5CL7.81	EVQLQDSGAEIVKPGASVKLSCTAS	GFNINDTY	YHWLKRPEQGLEWIGR	IDPANVNT	KYDPKFGKATLTADTSSNTAYLQLSLTSEDATVYYC	GRGNAYWGQGTSTVSA	115
5CL7.82	EVQLQDSGPELVKPGASVKRMSCAAS	GYTFIDSY	MNHWYRQSPKQGLEWIGR	VNPNNGGA	SYNHKFKGKATLTVDKSLSTAYMRLNLSLTSSEDSAVYYC	SRSGLYYYAMDYWGQGTSTVSS	117
5CL7.84	EVQLQDSGPELVKPGASVKRMSCAAS	GYTFIDYN	MNHWYRQSPKQGLEWIGR	VNPNNGGI	GYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMDLRLSLTSEDSAVYYC	ARDGNVCFDYWGQGTSTVSS	119
5CL7.85	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAAS	GFTFSNYG	MSWYRQITPEKRLWVAT	ISTGGTYT	YYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLSKSEDTAMYYC	VGQSYSDYVFAFWGQGTSTVSA	121
5CL7.87	EVQLQDSGAEIVKPGASVKLSCTAS	GLNIDWY	IHWVYRQSPKQGLEWIGR	IDPESDNT	LYDPKFGKATLTADTSSNTAYLQLSLTSEDATVYYC	TTNTPEFAFWGQGTSTVST	123
5CL7.89	QVQLQDSGAEIVRPGTSVKVSKTS	GYAFTNYL	IEWVKQRPQGLEWIGV	IHPGSGGT	NYNEKFKKATLTADKSSSTAYMQLTSLTSDSAVYFC	TRRDGYFFPWFAFWGQGTSTVSA	125
5CL7.90	QVQLQDSGAEIVRPGASVKLSCAAS	GYTFISYW	MHWYRQSPKQGLEWIGR	IHPNNGST	NYNEKFKGKATLTVDTSSTAYVVDLSLTSSEDSAVYYC	ARWTLFTYWGGQGTSTVSA	127
5CL7.91	EVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAAS	GFTFSDYG	MHWYRQSPKQGLEWVAY	ISRGSTTI	HYADTVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLSRSEDATAMYYC	ARPNWYFDVWAGTSTVSS	129
5CL7.93	QVQLQDSGAEIVKPGASVKLSCTAS	GYTFISYW	VHWYRQSPKQGLEWIGV	INPNRGRN	NYNEKFKKATLTVDKSSSTAYMQLSLTSEDSAVYYC	AREDYDGGDYAMDYWGQGTSTVSS	131
5CL7.95	EVELOQSGPELVKPGASVKISCKTS	GNTYTEYT	MQWVKLSHGKSLWIGG	INPNNGIT	SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRLSLKSEDSAVYYC	ARAGLGNYYWAMDYWGQGTSTVSS	133
5CL7.97	QVQLQDSGAEIVKPGASVKISCKTS	GFTFISYW	MHWYRQSPKQGLEWIGV	INPSTDT	EYNQKFKKATLTADKSSSTAYMQLSLTSEDSAVYYC	ARSGYSSPFDYWGQGTSTVSS	135
5CL7.99	EVKLEESGGGLVQPGGSMVKLSCAAS	GFTFSDAW	MDWYRQSPKQGLEWVAE	IRSKANNHAT	YAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNINRAEDTGYYC	VSTGTSTWGGQGTSTVSA	137
5CL7.102	EVQLQDSGPELVKPGASVKISCKTS	GDTFIDYN	IHWVYRQSPKQGLEWIGR	VNPNNGGI	GYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRLSLTSEDSAVYYC	AMGRWYFDVWAGTSTVSS	139

**FIG. 10B (Cont.)**

# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena pesada del modulador SEZ6 murino ejemplar

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
SC17.114	EVQLQDSGPEMVKPGASVKISCKA	GYFTDY	MHWVKQSHGKSLWIGR	VNTNMG	SYDQKFEKATLTVDKSSSTAYMELNLSLTS	VIPAWFAYWGGTTLTVSA	141
SC17.115	QVQLQDSGSLVRRPGASVKISCKAS	GYFTSY	MHWVKQRPQGGLEWIGE	HPNSGNT	MYNEKFKGKATLTVDTSSTAYVDLSLTS	AGGNYDYWGGTTLTVSS	143
SC17.120	EVQLQDSGTVLRRPGASVKMSCKAS	GYFTSYW	MHWVKQRPQGGLEWIGA	FYPGNSGT	YYNQKFKDKAKLTAVTSASTAYMELSLTNE	SFSGSGRFAYWGGTTLTVSA	145
SC17.121	EVQLQDSGPELMKPGASVKMSCKAS	GYFTDHN	IHWVKQHQKSLWIGE	INPNTGGT	GYNQKFGKATMTVDKSSSTAYMELRSLTSE	VRGLVFDDYWGGTTLTVSS	147
SC17.122	EVHLVESGGDLVPPGSLKLSCAAS	GFTFSYG	MSWVRQTPDKREWVAT	ISSGGTYT	YYFDSVKGGRFTSRDRAKNTLVLQMSLS	SRHGWGWGGTTLTVSA	149
SC17.140	EVQLQDSGPELMKPGASVKMSCKAS	GYFTDYN	MHWVKQHQKSLWIGE	INPNTGGT	GYNQKFKGKATLTVDKSSSTAFELRSLTSE	TRGGYDHYWYFDWVGAGTTLTVSS	151
SC17.151	EVQLQDSGTVLRRPGASVKMSCKA	GYFTSYW	MHWVKQRPQGGLEWIGA	FYPGKNDT	TYNQKFKGKAKLTAVTSASTAYMELSLTNE	TPSGKGYFAYWGGTTLTVSA	153
SC17.156	QVTLKESGPGILQPSQTLISLTCFS	GFSLSGMSV	VSWIRKTSRGKLEWLAH	IFWDDDK	WYNPSLRSLTSKATSSNQVFLHLSVDTA	ATFGLVFAYWGGTTLTVSS	155
SC17.161	EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAAS	GFTESDAW	MDWVRQSPKGLWVAE	IRSKPNHAT	YYAESVKGRFTSRDRAKNTLVLQMSLS	VSTGTSYWGGTTLTVSA	157
SC17.166	EVQLQDSGPELMKPGASVKMSCKAS	GYFTDYN	MHWVKQHQKSLWIGE	VNPNTGGI	GYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMDLRLTSE	ARDGNYCFDYWGGTTLTVSS	159
SC17.187	EVHLQDSGPELVNPGSSVKISCKAA	GYFTDYN	MDWVKQSHGKRLWIGN	FYPNNGGA	GYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSE	ARSTAAWFAYWGGTTLTVSA	161
SC17.191	EVQLQDSGPELMKPGASVKMSCKAS	GYFTDYN	MHWVKQHQKSLWIGE	INPNTGGT	GYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSE	ARPSLRXYFEDYWGGTTLTVSS	163
SC17.193	QVTLKESGPGILQPSQTLISLTCFS	GFSLTYGIG	VSWIRQSPGKLEWLAH	IWWNDNK	YYNTALKSRSLTSKDTSSNNOVFLKIANN	ARMVYDYDGGFAYWGGTTLTVSA	165
SC17.199	EVQLQDSGTVLRRPGASVKMSCKAS	GYFTSYW	MHWVKQRPQGGLEWIGA	IYPGNSDT	SYNHKFKGKAKLTAVTSASTAYMELSLTNE	TRSGTGWFAFWGGTTLTVSA	167
SC17.200	QVQLQDSGPELVKPGASVKISCKAS	GYAFSSSW	INWVKQRPQGGLEWIGR	IYPGEGDT	NYSGNFEKATLTADKSSSTAYMQLSLTS	TRGLVMDYWGGTTLTVSS	169

**FIG. 10B (Cont.)**



# Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena ligera del modulador SEZ6 humanizado ejemplar

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEQ ID NO.
hSC17.16	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFDYN	MDWVRQAPGGGLEWMGE	INPNNGGT	AYNQKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYC	ARYDKGFDYWGQGLTVTVSS	171
hSC17.17	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFDYN	MHWVRQAPGGGLEWMGE	INPNIGGT	GYNQKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYC	ARTSYSYSEFAYWGGQGLTVTVSS	173
hSC17.24	EVQLVDSGAEVKKPGATVKISCKVS	GYTFDHT	IHWVRQAPGGGLEWIGY	IYPRDGS	KYNEEFKGRVTITADTSTDTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARSYSNVDYWGQGLTVTVSS	175
hSC17.28	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFTRSY	IHWVRQAPGGGLEWMGY	ISSGSGGT	TYNQKFRGKVTSTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYC	ARGGVRFDYWGQGLTVTVSS	177
hSC17.34	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFDYN	MDWVRQAPGGGLEWMGE	IYDNGGA	GYNQKFRGKVTSTRDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	SRSITTAFWFAYWGQGLTVTVSS	179
hSC17.46	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFISYW	INWVRQAPGGGLEWIGN	IFPDITIT	NYNEKFKGRVTLTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYC	AREYDGTDAIDYWGQGLTVTVSS	181
hSC17.151	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFISYW	MHWVRQAPGGGLEWMGA	IYPCSDT	TYNQKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARSGKGYEAFWGGQGLTVTVSS	183
hSC17.155	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGGGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGGQGLTVTVSS	185
hSC17.156	QVTEKESGPVLKPTETLTICTVS	GFSLTSGMG	VSWERQPPGKALEWLAH	IFWDDIK	WYNPFLSKSLTISKDSKQVLTMTNMDPDVDTAVYYC	ATPYGLYFAFWGGQGLTVTVSS	187
hSC17.181	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GFTFSDAW	MDWVRQAPGGGLEWMGE	ISKPNRHAT	YFAESVRGKVTITRDTASTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARTGTSYWGGQGLTVTVSS	189
hSC17.200	EVQLVDSGAEVKKPGESIKSCGS	GYSTFSW	INWVRQMPGKGLEWMGR	IYPEGDT	NYSGNFEQVTSADKSIATAYLQWSSLSKASDTAVYYC	TRGLVMDYWGQGLTVTVSS	191
hSC17.155wH1	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFDSYW	MHWVRQAPGGGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGGQGLTVTVSS	193
hSC17.155wH2	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFISYW	MHWVRQAPGGGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGGQGLTVTVSS	194
hSC17.155wH3	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFENYW	MHWVRQAPGGGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGGQGLTVTVSS	195
hSC17.155wH4	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGGGLEWMGE	IHPNDGST	NYNEKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGGQGLTVTVSS	196
hSC17.155wH5	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGGGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGGQGLTVTVSS	197
hSC17.155wH6	QVQLVDSGAEVKKPGASVKSCAS	GYTFNSYW	MHWVRQAPGGGLEWMGE	IHPNNGST	NYNEKFRGKVTMTDTSISTAYMELSLRSEDTAVYYC	ARWTLFTYWGGQGLTVTVSS	198
hSC17.161wH1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLISCAAS	GFTFSDAW	MDWVRQAPGKGLEWVGE	ISKPNRHAT	YFAESVKGRFTISRDSSKNSLYQMINKLTKEDTAVYYC	ARTGTSYWGGQGLTVTVSS	199

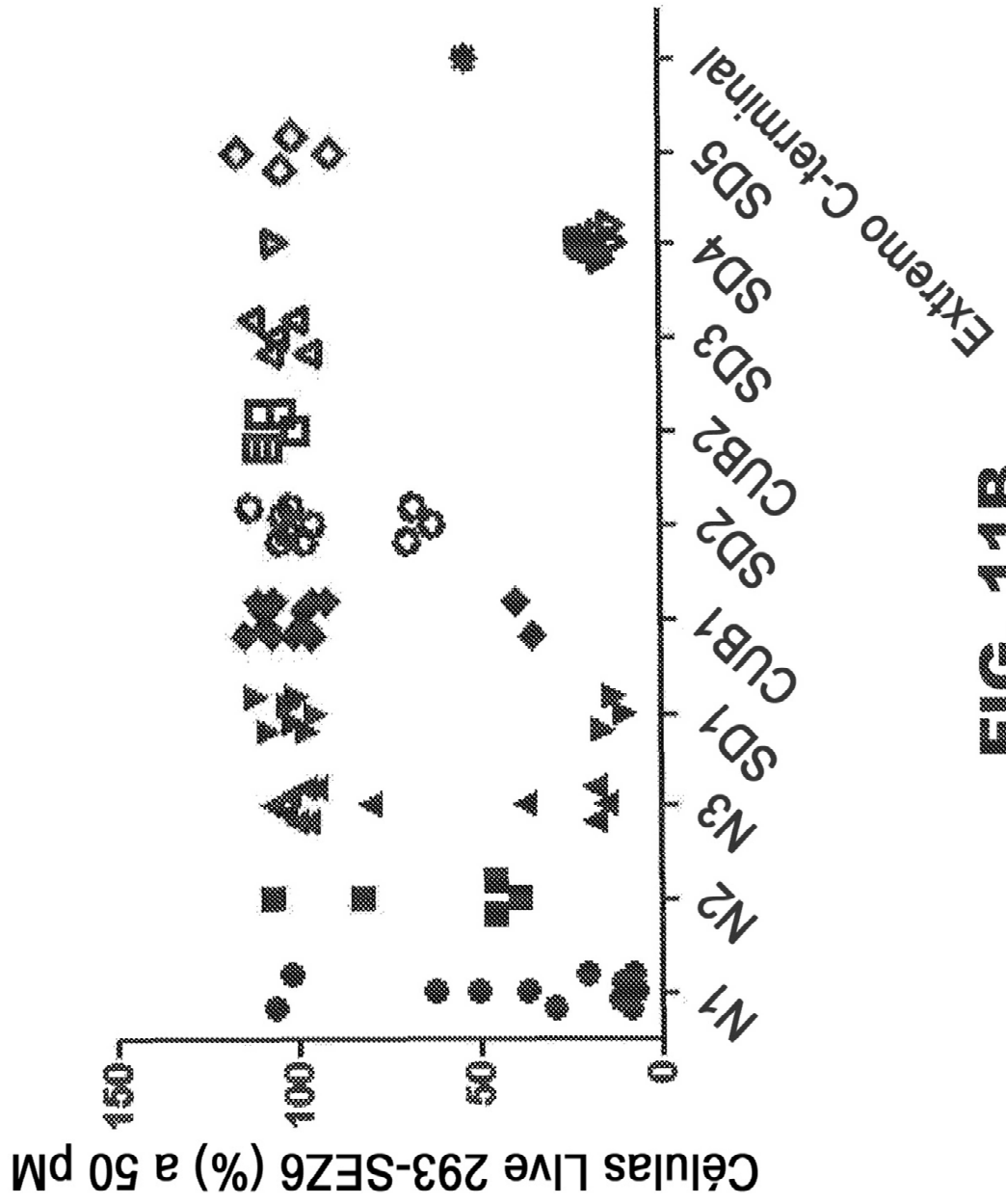
**FIG. 10B (Cont.)**

## Características del modulador de SEZ6

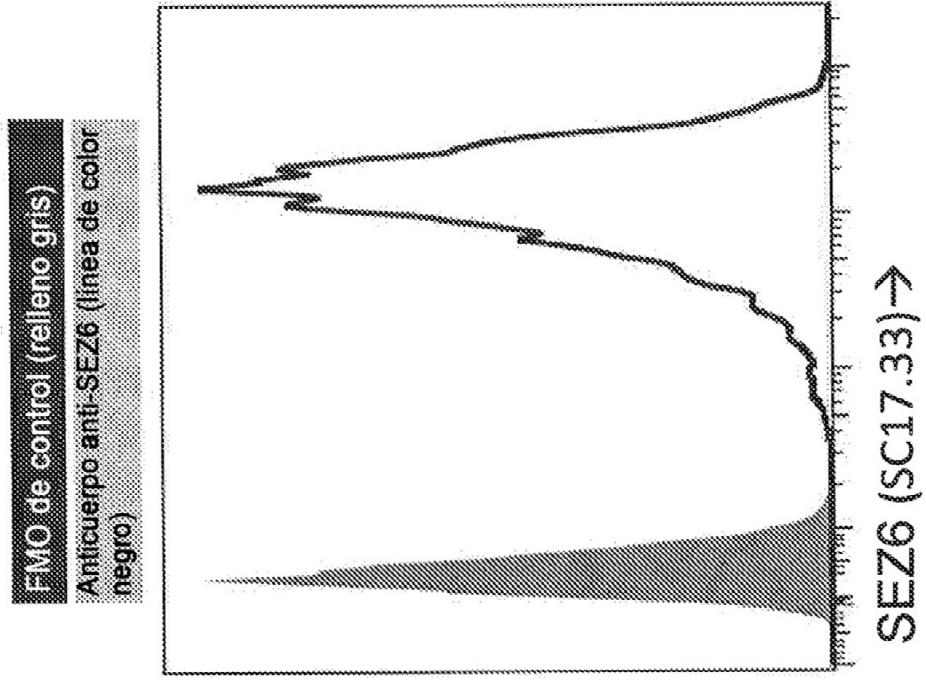
Clon	Bin	Afinidad Hu (Kd, nM)	Ratón XR	XR de rata (Kd, nM)	XR de cinomolgo	SEZ6L XR	SEZ6L2 XR
SC17.3	D	N.D.	No	No	N.D.	No	No
SC17.4	A	N.D.	No	No	N.D.	No	No
SC17.6	B	<1	Si	Si (<1)	N.D.	No	Si
SC17.7	A	N.D.	Si	No	No	Si	Si
SC17.17	U	1,8	No	Si (5,0)	Si	No	No
SC17.19	E	5,3	Si	Si	N.D.	No	Si
SC17.24	C	5,1	Si	No	Si	No	No
SC17.26	F	62,0	Si	Si (17,4)	Si	No	Si
SC17.28	U	22,1	No	Si (31)	N.D.	No	Si
SC17.34	A	15,1	No	Si (79,5)	Si	No	No
SC17.36	A	6,3	No	No	Si	No	No
SC17.42	A	2,7	Si	Si (3,0)	No	No	No
SC17.45	A	17,4	No	No	Si	No	No
SC17.46	E	N.D.	No	No	No	No	No
SC17.49	U	23,1	No	No	N.D.	No	No

**FIG. 11A**

# Correlación entre el mapeo a nivel de dominio y la eficacia in vitro

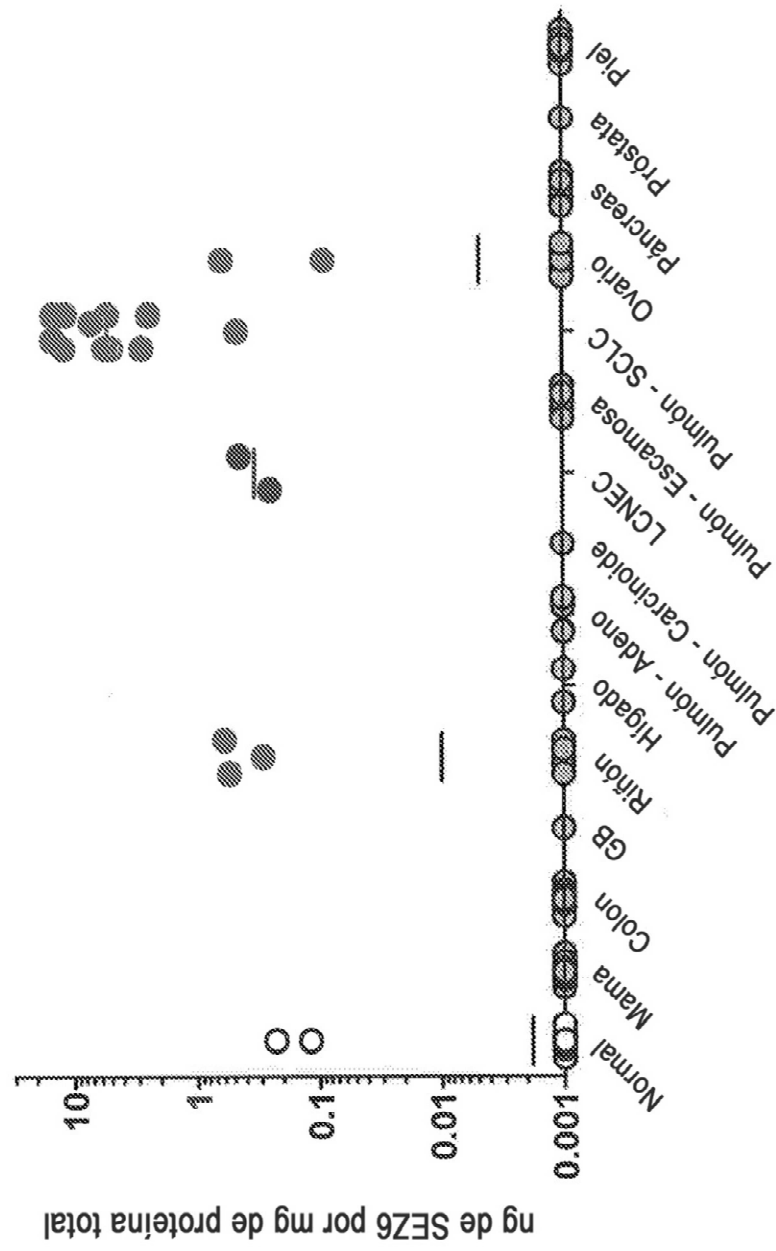


# **Detección de la expresión de superficie de SEZ6 en células HEK-293 modificadas**



**FIG. 12A**

**La expresión de la proteína SEZ6 está  
regulada positivamente en ciertos tumores  
de NTX**



**FIG. 12B**

Los moduladores de SEZ6 seleccionados detectan la expresión superficial de SEZ6 en tumores de NTX

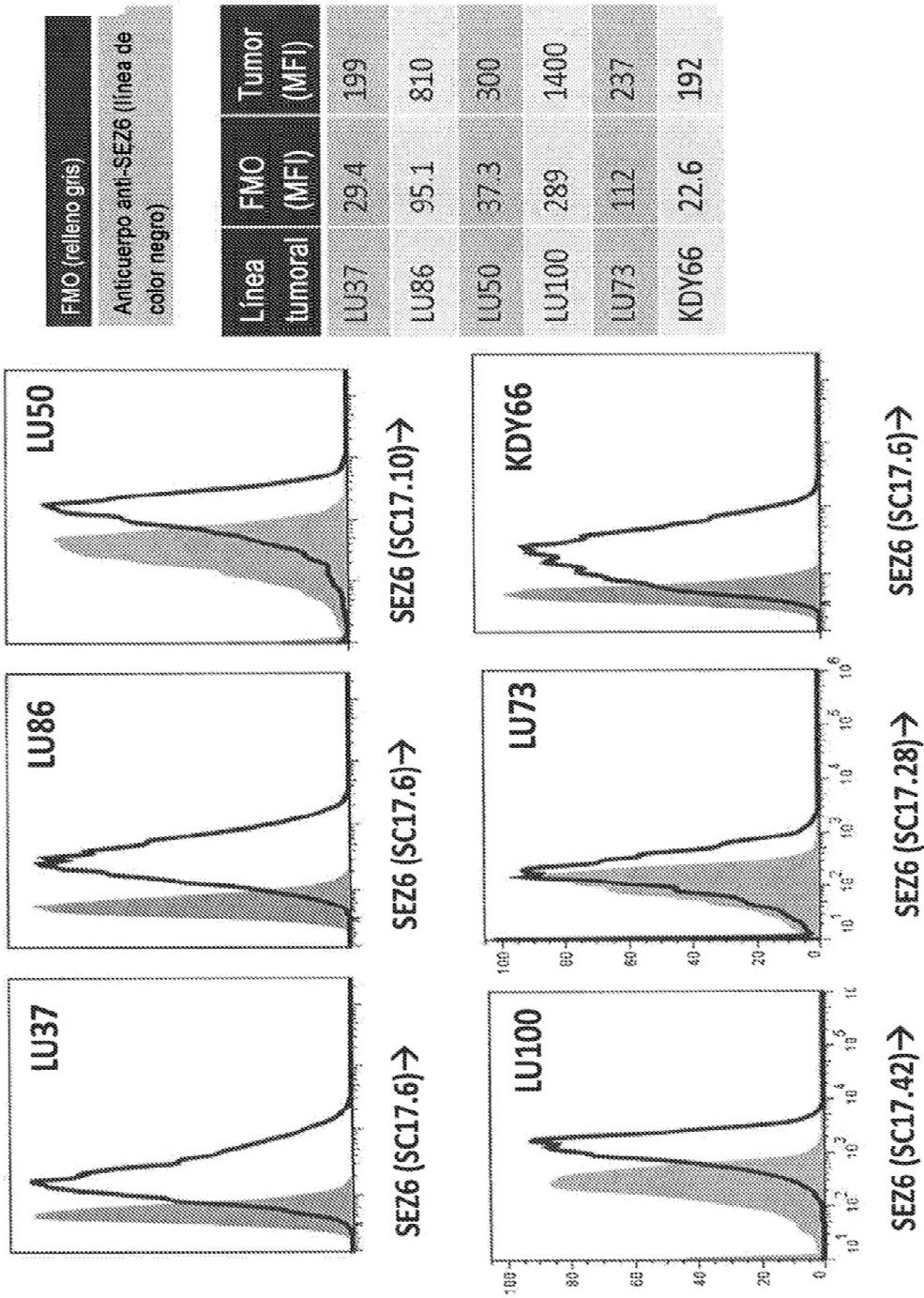


FIG. 13A

La proteína SEZ6 es un biomarcador de CSC según lo determinado por FACS

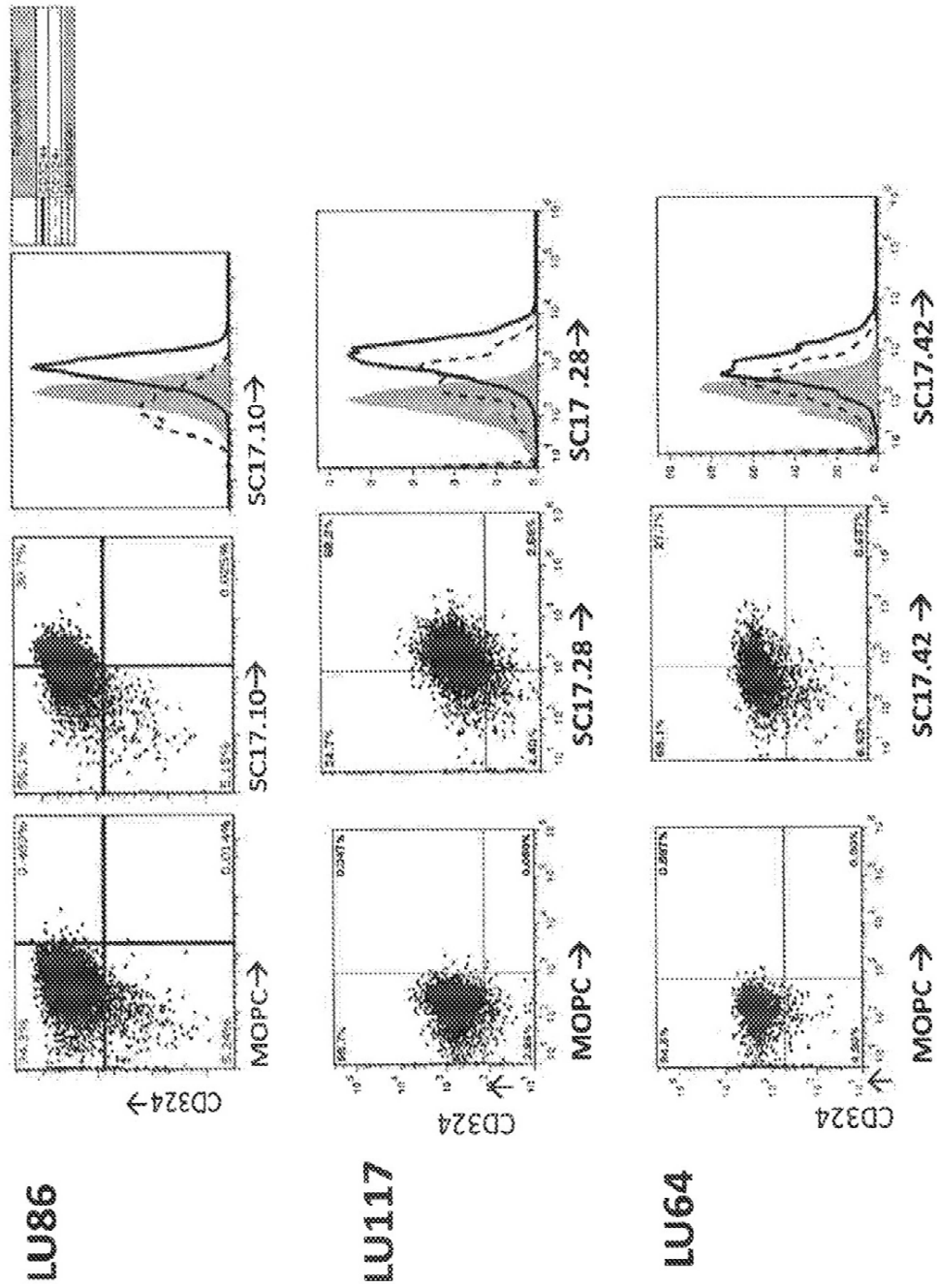


FIG. 13B

Las células tumorales que expresan SEZ6  
presentan una tumorigenicidad mejorada en un  
tumor de pulmón (LU37)

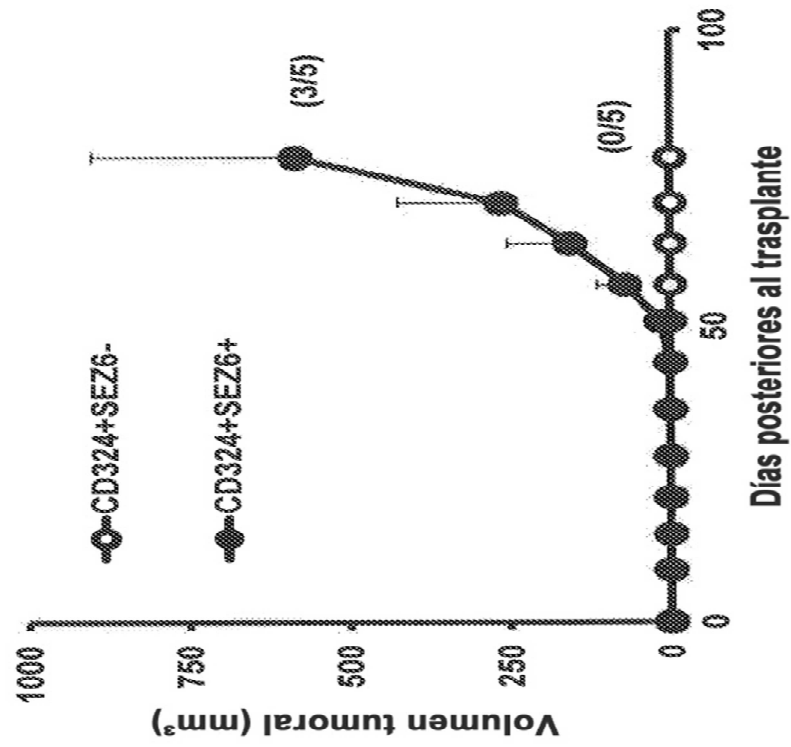


FIG. 14A

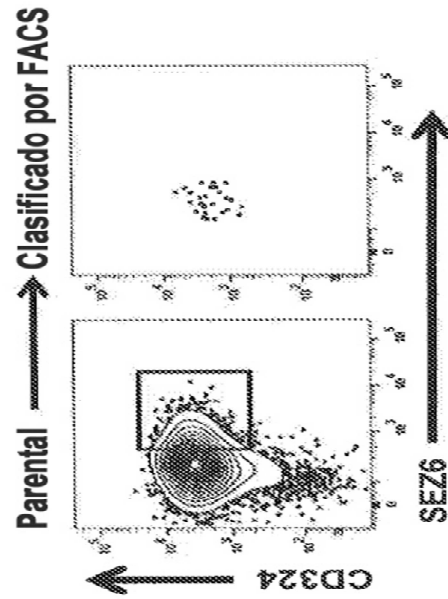


FIG. 14B



# Los moduladores de SEZ6 facilitan la entrega de agentes citotóxicos a las células HEK-293T que expresan SEZ6

Clon	100pM	50pM	10pM	Clon	100pM	50pM	10pM	Clon	100pM	50pM	10pM
IgG1	103,1	ND	94,3	SC17.29	112,4	ND	103,3	SC17.57	111,7	ND	103,0
IgG2a	97,3	100,4	94,7	SC17.30	22,6	ND	50,0	SC17.58	102,3	ND	95,1
IgG2b	102,3	ND	96,9	SC17.31	47,0	ND	87,4	SC17.59	111,4	ND	114,5
SC17.1	26,3	ND	70,1	SC17.32	104,7	ND	122,9	SC17.60	110,8	ND	101,2
SC17.3	16,9	ND	38,5	SC17.33	10,4	ND	17,6	SC17.61	114,0	ND	113,7
SC17.4	18,7	ND	34,7	SC17.34	8,8	ND	16,7	SC17.72	ND	101,3	ND
SC17.6	8,8	ND	14,3	SC17.35	15,9	ND	41,8	SC17.73	ND	96,4	ND
SC17.7	23,9	ND	49,4	SC17.36	9,8	ND	12,9	SC17.74	ND	105,1	ND
SC17.8	15,2	ND	22,8	SC17.37	78,4	ND	92,2	SC17.75	ND	108,3	ND
SC17.9	13,8	ND	24,4	SC17.38	104,9	ND	104,8	SC17.76	ND	99,6	ND
SC17.10	56,6	ND	92,2	SC17.39	121,7	ND	121,8	SC17.81	ND	62,8	ND
SC17.11	23,8	ND	64,5	SC17.40	9,6	ND	11,3	SC17.82	ND	97,7	ND
SC17.12	112,4	ND	111,7	SC17.41	60,3	ND	98,1	SC17.83	ND	95,4	ND
SC17.13	107,0	ND	103,4	SC17.42	58,5	ND	91,7	SC17.84	ND	107,8	ND
SC17.14	34,9	ND	71,8	SC17.43	21,5	ND	36,8	SC17.86	ND	111,7	ND
SC17.15	95,1	ND	110,6	SC17.44	47,3	ND	86,3	SC17.87	ND	100,9	ND
SC17.17	11,3	12,8	21,4	SC17.45	11,1	ND	12,6	SC17.88	ND	97,8	ND
SC17.18	59,3	ND	89,6	SC17.46	12,7	16,3	23,6	SC17.89	ND	17,0	ND
SC17.19	9,2	ND	14,4	SC17.47	15,0	ND	39,2	SC17.90	ND	105,4	ND
SC17.21	36,4	ND	62,7	SC17.49	21,3	ND	39,3	SC17.91	ND	104,0	ND
SC17.22	46,9	ND	68,9	SC17.50	102,7	ND	109,9	SC17.92	ND	107,4	ND
SC17.23	13,3	ND	38,0	SC17.51	105,4	ND	102,1	SC17.93	ND	106,3	ND
SC17.24	49,5	ND	77,5	SC17.52	8,2	ND	8,6	SC17.95	ND	113,0	ND
SC17.25	58,7	ND	88,8	SC17.53	111,6	ND	99,9	SC17.96	ND	53,5	ND
SC17.26	13,4	ND	15,6	SC17.54	77,0	ND	99,6	SC17.97	ND	111,9	ND
SC17.27	21,7	ND	33,6	SC17.55	11,0	ND	28,9	SC17.99	ND	18,8	ND
SC17.28	12,8	ND	17,9	SC17.56	12,4	ND	16,5	SC17.100	ND	97,0	ND

**FIG. 15A**

**Los moduladores de SEZ6 facilitan la entrega de agentes citotóxicos a las células HEK-293T que expresan SEZ6**

Clon	100pM	50pM	10pM
SC17.101	ND	50,7	ND
SC17.102	ND	13,6	ND
SC17.103	ND	111,4	ND
SC17.104	ND	39,4	ND
SC17.105	ND	115,2	ND
SC17.106	ND	116,6	ND
SC17.107	ND	36,0	ND
SC17.108	ND	104,7	ND
SC17.109	ND	108,3	ND
SC17.112	ND	102,7	ND
SC17.114	ND	11,4	ND
SC17.115	ND	10,7	ND
SC17.116	ND	95,4	ND
SC17.117	ND	107,4	ND
SC17.119	ND	111,0	ND
SC17.120	ND	9,1	ND
SC17.121	ND	16,2	ND
SC17.122	ND	107,1	ND
SC17.124	ND	109,9	ND
SC17.125	ND	98,7	ND
SC17.129	ND	102,9	ND
SC17.130	ND	80,4	ND
SC17.133	ND	108,2	ND
SC17.134	ND	37,3	ND
SC17.135	ND	99,0	ND

Clon	100pM	50pM	10pM
SC17.136	ND	92,9	ND
SC17.137	ND	15,3	ND
SC17.138	ND	107,7	ND
SC17.140	ND	22,5	ND
SC17.142	ND	101,4	ND
SC17.143	ND	97,0	ND
SC17.145	ND	100,8	ND
SC17.146	ND	96,7	ND
SC17.147	ND	108,9	ND
SC17.149	ND	45,9	ND
SC17.151	ND	8,1	ND
SC17.154	ND	102,0	ND
SC17.155	ND	15,3	ND
SC17.156	ND	19,5	ND
SC17.161	ND	18,3	ND
SC17.162	ND	30,1	ND
SC17.163	ND	106,5	ND
SC17.166	ND	19,2	ND
SC17.167	ND	103,4	ND
SC17.168	ND	46,0	ND
SC17.169	ND	109,7	ND
SC17.170	ND	108,9	ND
SC17.173	ND	68,9	ND
SC17.175	ND	15,9	ND
SC17.176	ND	82,8	ND

Clon	100pM	50pM	10pM
SC17.177	ND	102,5	ND
SC17.178	ND	102,1	ND
SC17.179	ND	70,2	ND
SC17.180	ND	21,7	ND
SC17.181	ND	101,2	ND
SC17.182	ND	10,9	ND
SC17.184	ND	63,2	ND
SC17.186	ND	105,1	ND
SC17.187	ND	13,5	ND
SC17.188	ND	21,2	ND
SC17.189	ND	98,8	ND
SC17.190	ND	91,3	ND
SC17.191	ND	17,3	ND
SC17.192	ND	103,6	ND
SC17.193	ND	21,1	ND
SC17.195	ND	38,0	ND
SC17.196	ND	106,8	ND
SC17.197	ND	7,0	ND
SC17.198	ND	108,0	ND
SC17.199	ND	21,0	ND
SC17.200	ND	9,9	ND
SC17.201	ND	40,1	ND
SC17.203	ND	96,2	ND
SC17.204	ND	114,1	ND

**FIG. 15A (Cont.)**

# Los moduladores SEZ6 seleccionados median la destrucción de células de tumor de NSCLC NTX

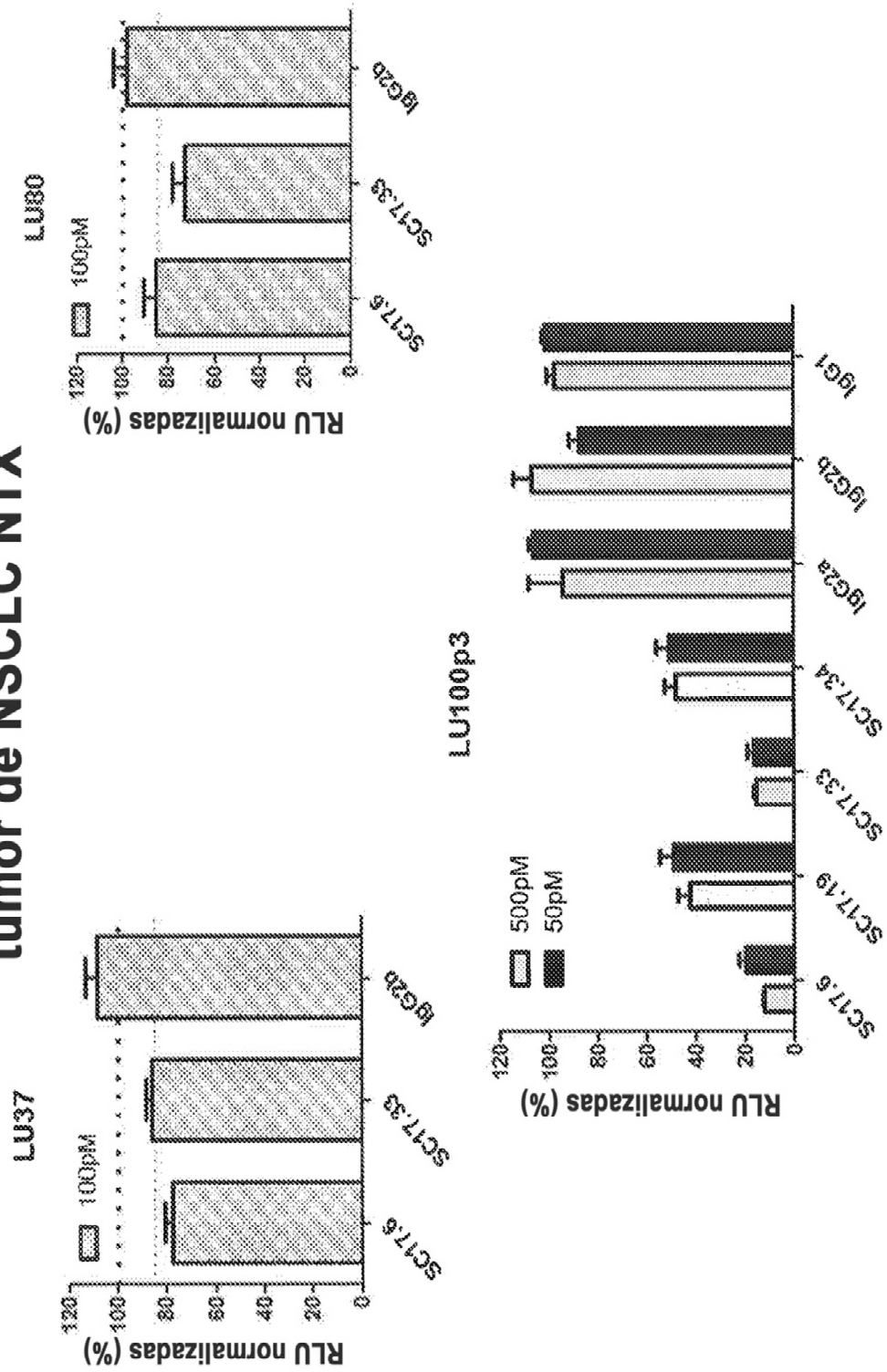


FIG. 15B

# Mediciones de IHC de la expresión de SEZ6 en diversos tumores

posición	sexo	edad	órgano	patología	estadio	Clon 140
A1	M	50	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0
A2	F	51	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	1
A3	M	75	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0
A4	F	65	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0
A5	M	56	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	1
A6	M	53	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
A7	M	61	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0
A8	M	43	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	1
A9	M	58	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	1
B1	F	62	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0
B2	M	55	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0
B3	M	61	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0
B4	M	54	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
B5	F	66	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
B6	M	52	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	2
B7	M	54	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
B8	M	62	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
B9	F	40	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
C1	M	62	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
C2	M	58	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
C3	F	60	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
C4	M	58	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
C5	F	67	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
C6	M	35	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
C7	M	39	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
C8	F	55	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
C9	F	52	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
D1	M	59	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
D2	M	59	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	3
D3	F	53	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
D4	M	61	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	1
D5	M	70	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	0
D6	M	50	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
D7	M	28	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
D8	M	34	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	2
D9	M	44	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	0
E1	F	49	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	3
E2	F	52	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	0
E3	M	44	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIb	3
E4	F	55	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	1
E5	-	-	Blanco	Núcleo vacío	-	XXX
E6	M	41	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIb	1
E7	M	73	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	1
E8	M	51	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIb	0
E9	M	16	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIb	1

Tipo de tejido	0	1	2	3	Número de casos
SCLC primario	36 %	52 %	5 %	7 %	N=44

FIG. 16

Los moduladores de ADC SEZ6 murino  
suprimen el crecimiento tumoral de SCLC y  
NSCLC NTX in vitro

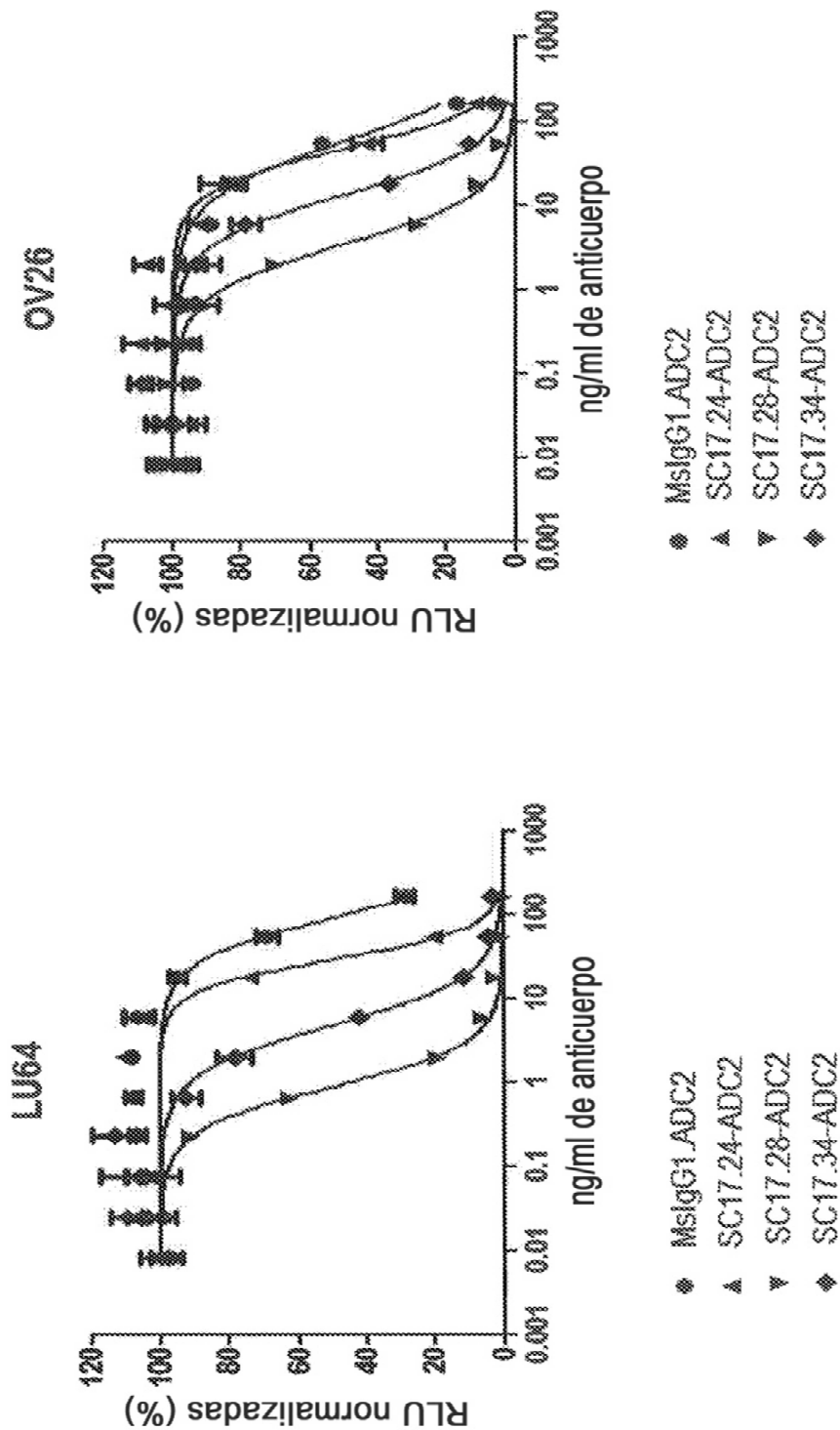
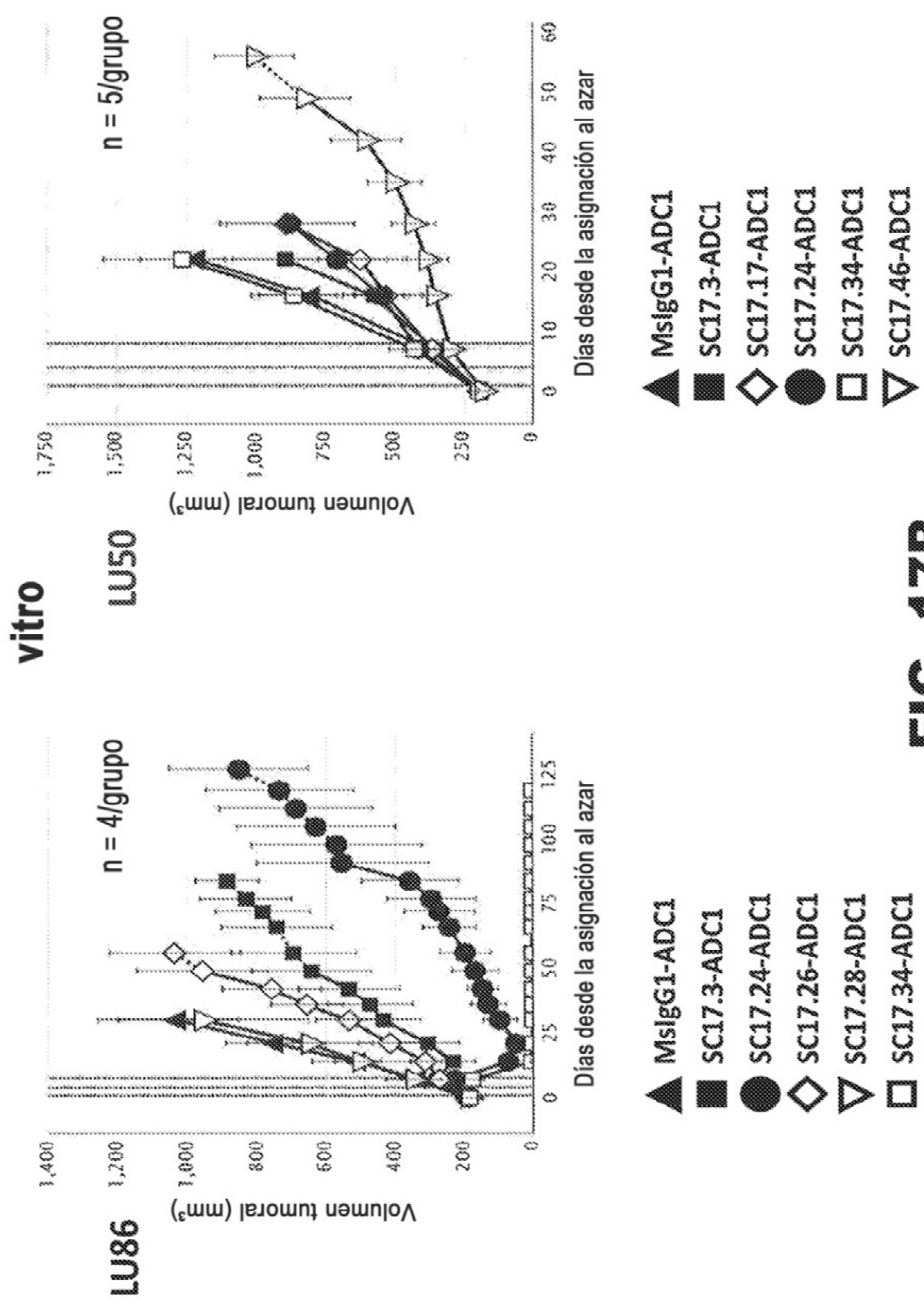


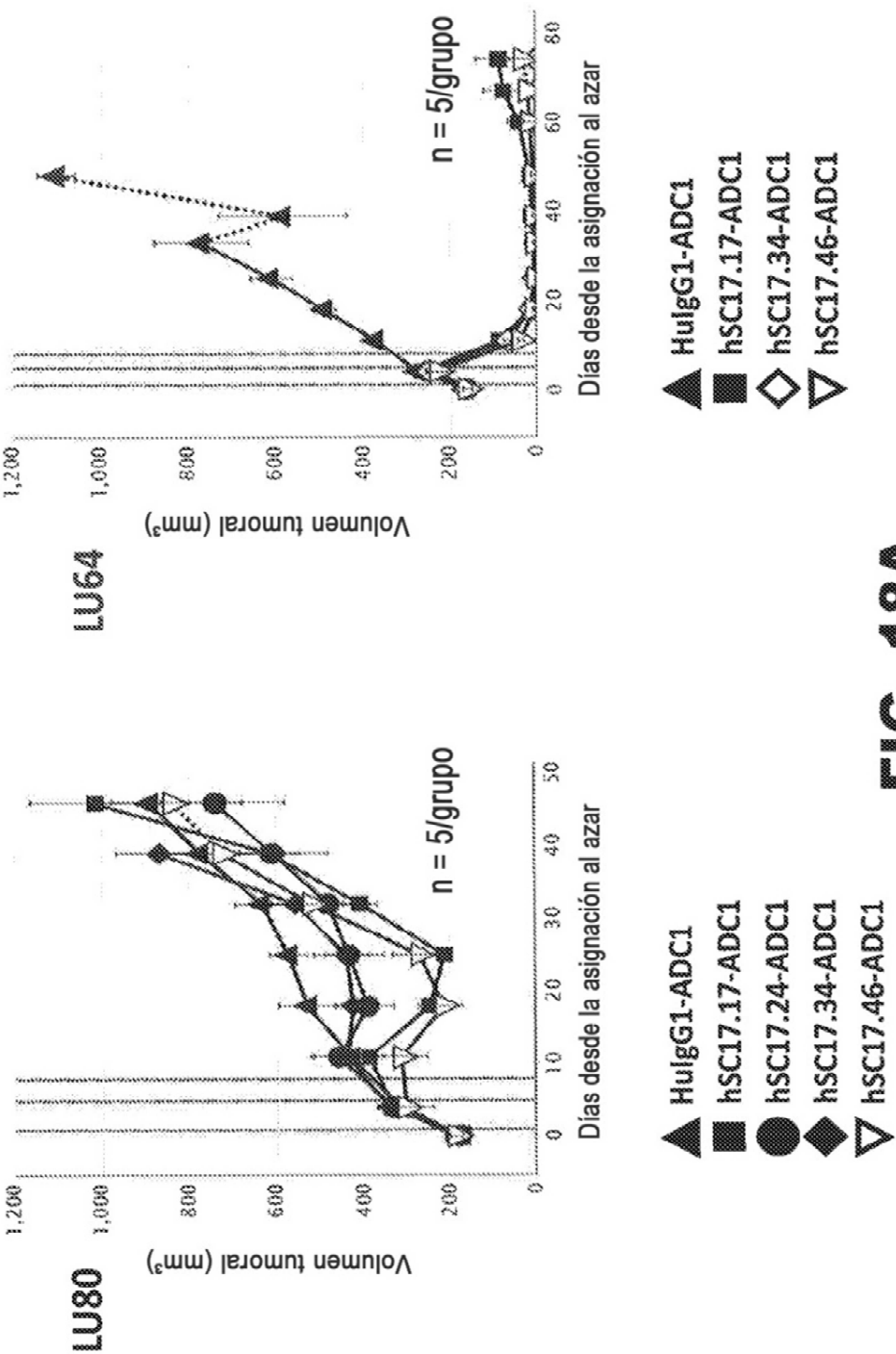
FIG. 17A

Los moduladores de ADC SEZ6 de ratón suprimen el crecimiento tumoral de SCLC y NSCLC NTX in vitro



**FIG. 17B**

Los moduladores de ADC SEZ6 humanizado  
suprimen el crecimiento tumoral de SCLC NTX  
in vitro



**FIG. 18A**

Los moduladores de ADC SEZ6 humanizado muestran  
eficacia diferencial sobre el crecimiento tumoral de  
SCLC NTX in vitro

