

(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 INVENCIÓN

[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 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 INVENCIÓN

[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 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. 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 la proliferación y/o la diferenciación celular normal, esto puede originar varias enfermedades o trastornos, incluidos trastornos proliferativos tales como el cáncer.

[0003] Gunnerson 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. 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.

40 [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 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 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 INVENCIÓN

[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 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 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 5 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, 10 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 20 asocie con SEZ6 y neutralice, elimine, reduzca, sensibilice, reprograme, 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, 25 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 conjugar con uno o más agentes anticancerosos (por ejemplo, un agente citotóxico).

[0007] En lo que respecta a dichos moduladores, se podrá apreciar que los anticuerpos compatibles pueden 30 presentar una cualquiera de entre una serie de formas que incluyen, por ejemplo, anticuerpos policlonales y monoclonales, químéricos, 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 35 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 químéricos, 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 40 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 químéricos, 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 55 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 químéricos, 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 químéricos, 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, SC17121, 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 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 conjuntos 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 «conjunto», «conjunto modulador» o «conjunto 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, 15 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 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 20 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 30 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 35 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, 50 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 55 tumorigénesis, el mantenimiento, la expansión y/o la metástasis y la recidiva tumoral.

[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 60 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 65 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 epítopos 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 epítopos 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 epítopo, una porción, un motivo o un dominio específico de SEZ6. Como se analizará en cierto detalle a continuación, ambas isoformas de 5 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 epítopo en el mismo. Otros aspectos de la presente descripción comprenden moduladores que se 10 asocian o se unen a un epítopo específico situado en un dominio Sushi particular de SEZ6. A este respecto, el modulador particular se puede asociar o unir a un epítopo 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 15 asocian o se unen a un epítopo específico situado en un dominio de tipo CUB particular de SEZ6. A este respecto, el modulador particular se puede asociar o unir a un epítopo 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 epítopo 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 20 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 25 diana. En dichos casos, los epítopenos 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 impedita 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 epítopo contenido en un dominio específico) aunque la correlación 30 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 35 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 40 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, 45 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, SC17121, SC17.122, 50 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 55 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 60 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 65 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 inmunoespecíficamente con una o más isoformas de SEZ6 pero no se asocia inmunoespecíficamente 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 5 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 inmunoespecíficamente con una o más isoformas de SEZ6 pero que no se asocia inmunoespecíficamente con ningún otro miembro de la familia SEZ6.

[0032] Además de los usos terapéuticos analizados anteriormente, también se apreciará que los moduladores 10 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.).

15

[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.

20 **[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;
- 25 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, 30 sistemas indicadores específicos, etc. En casos seleccionados, el modulador de SEZ6 se asociará con las células perpetuantes 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 35 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 40 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.

45 **[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.

50 **[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 55 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 60 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

65

[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 5 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 aminoacídicos subrayados con una línea indican el dominio de expansión transmembrana predicho para cada isoforma de proteína y los residuos aminoacídicos doblemente subrayados indican 10 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 15 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 20 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.

25 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 30 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 35 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), 40 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 45 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 micromatrizes para 46 líneas tumorales y dos tejidos normales; las FIGS. 7B y 7C son representaciones en forma de tabla de los valores de intensidad 50 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 55 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 60 de NTX.

Las FIGS. 8A y 8B son representaciones gráficas que muestran los niveles de expresión relativa de los transcriptos 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. 65 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 15 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 tumorigenidad mejorada en 20 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⁺SEZ6⁺ (círculos negros) o CD324⁺SEZ6⁻ (círculos blancos) tras implantarlas en ratones inmunodeprimidos. Las células tumorales que expresan tanto CD324 como SEZ6 exhiben una tumorigenidad mejorada.
- Las FIGS. 15A y 15B proporcionan, respectivamente, una representación en forma de tabla y gráfica que ilustra que 25 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 INVENCIÓN

I. Introducción

[0041] A pesar de que la presente invención se pueda realizar de muchas formas diferentes, en el presente 45 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) 50 del NCBI y/o la base de datos de archivo 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 55 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 60 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.

65 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 5 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 teragnóstico, el tratamiento o la prevención de trastornos proliferativos (por ejemplo, trastornos neoplásicos) en sujetos que lo 10 necesiten. Por consiguiente, aunque a continuación se expondrán detalladamente los casos preferidos de la descripción, particularmente en términos de dominios, regiones o epítopos 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 15 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 teragnóstico, 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.

20 **[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 25 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 30 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 35 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 40 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 45 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 50 (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 epítopos específicos de estas) o su componente genético. 55 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 perpetuantes 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 60 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 65 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.

10

[0048] Además, se ha descubierto sorprendentemente que los moduladores que interaccionan, se asocian o se unen a dominios, motivos o epítopos 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 15 agente citotóxico.

[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 20 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 25 moduladores descritos se pueden utilizar convenientemente para tratar, prevenir o diagnosticar tumores pseudoneuroendocrinos (pNET) que genotípicamente 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 oncocéntrico. Tales 30 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 35 presentan características neuroendocrinas» comprenden tanto tumores neuroendocrinos como tumores pseudoneuroendocrinos a menos que el contexto dicte lo contrario.

[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 40 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 45 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 50 además moduladores de SEZ6 y su uso para reducir la frecuencia de las células iniciadoras de tumores.

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 transcripto 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 aminoacídicos (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.

20

[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 (Gunnersen 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 tandem 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 aminoacídicos 1-335 y una preferencia composicional de residuos ricos en prolina en aproximadamente los residuos aminoacídicos 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-cinásas 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 epítopos, etc.) se realizará en el contexto de una proteína madura sin el líder.

65

[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 polyclonal 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 (Gunnersen 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 (Gunnersen 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 neocortex (Gunnersen y col., 2007, anteriormente).

15

[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 padeczan 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).

30

[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. Gunnersen 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 TPProg), 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 TPProg 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 TPProg 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 TPProg 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 TPProg 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 TPProg, 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 TPProg) 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, TPProg también se clasifican como células iniciadoras de tumores (o TIC) debido a su capacidad limitada para generar tumores en ratones. Las TPProg 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 TPProg 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 TPProg 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.

[0066] En el contexto de la presente invención, las TPC son más tumorigénicas, relativamente más quiescentes y a menudo más quimiorresistentes que las células TPreg (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 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 TPreg 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 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 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 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 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 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, 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.

[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 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 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 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 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

5 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, smarckA5, smarcD3, smarcE1, milt3, 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, β-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, 25 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^{hi}CD24^{low}, ALDH⁺, CD133⁺, CD123⁺, CD34⁺CD38⁻, CD44⁺CD24⁻, CD46^{hi}CD324⁺CD66c⁻, CD133⁺CD34⁺CD10⁺CD19⁻, CD138⁺CD34⁺CD19⁺, CD133⁺RC2⁺, CD44⁺α₂β₁^{hi}CD133⁺, CD44⁺CD24⁺ESA⁺, CD271⁺, ABCB5⁺, 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 50 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 55 apreciará que cualquier reducción de la frecuencia de TIC o TPC probablemente provocará una reducción correspondiente en la tumorigenidad, 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 65 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 10 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 15 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 inmunoespecíficos que reaccionen selectivamente con una o ambas isoformas de SEZ6. En otros casos adicionales, los moduladores pueden operar a nivel genético y pueden comprender 20 compuestos como construcciones antisentido, ARNip, miARN y similares que interaccionen o se asocien con el 25 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 30 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 perpetuantes de tumores, o a moduladores que interaccionan con un epítopo o dominio específico, se debe hacer hincapié en que dichos casos son meramente ilustrativos y no son 35 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.

40 **[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 45 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 interaccione 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, 50 construcciones antisentido, ARNip, miARN y similares, moléculas de ligando o receptor y sus derivados que reconocan o se asocian 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, 55 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 60 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.

65 **[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 asocian con dos o más miembros de la familia SEZ6 de una única especie o anticuerpos que se asocian 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, 6^a ed., W.B. Saunders Company (2010) o Murphrey 35 y col., Janeway's Immunobiology, 8^a ed., Garland Science (2011).

[0084] Se pretende que el término «anticuerpo» abarque anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos químicos, anticuerpos humanizados y primatizados, anticuerpos humanos, anticuerpos producidos recombinantemente, intracuerpos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos biespecíficos, 40 anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes, anticuerpos antiidióticos, anticuerpos sintéticos, incluidas las muténas 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 α, δ, ε, γ, y μ, respectivamente. Las cadenas ligeras de los anticuerpos de cualquier especie de vertebrado se pueden asignar a uno 50 de dos tipos claramente diferentes, denominados kappa (κ) y lambda (λ), basándose en las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes.

[0085] Aunque todos estos anticuerpos estén contemplados por el alcance de la presente invención, en el presente documento se analizaran 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 antigenicos, 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) monoméricos de origen natural, las seis CDR presentes en cada brazo de «Y» son secuencias cortas de aminoácidos 65

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 10 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 aminoacídicos 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 20 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, 3^a ed., WILEY-VCH Verlag GmbH and Co. (2007), donde las definiciones incluyen la superposición o subconjuntos de residuos aminoacídicos cuando se comparan entre 30 sí.

[0091] Los residuos aminoacídicos 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 ¹	Chothia ²	MacCallum ³
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35
V _H CDR2	50-65	50-58	47-58
V _H CDR3	95-102	95-102	93-101
V _L CDR1	24-34	23-34	30-36
V _L CDR2	50-56	50-56	46-55
V _L CDR3	89-97	89-97	89-96

¹La numeración de los residuos se ajusta a la nomenclatura de Kabat *y col.*, anteriormente
²La numeración de los residuos se ajusta a la nomenclatura de Chothia *y col.*, anteriormente
³La 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 químéricos) 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 inmunoespecíficamente 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 secrete 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 5 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 hidrofilicidad de una secuencia de aminoácidos de SEZ6 para 10 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 15 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 20 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 carbodiímidas; en otros 25 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 30 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 40 en An, Zhigiang (ed.) Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic, John Wiley and Sons, 1^a ed. 2009; Shire et. al. (eds.) Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing, Springer Science + Business Media LLC, 1^a ed. 2010; Harlow y col., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2^a ed. 1988; Hammerling, y col., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 45 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 50 invención.

c. Anticuerpos químéricos

[0102] En otra realización, el anticuerpo de la invención puede comprender anticuerpos químéricos derivados 55 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 «químéricos» 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 60 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 epítopos 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_L y V_H 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 $10^7 M^{-1}$), 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_H o V_L 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_d/K_a) 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, 65 ratones atípicos, 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 10 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 15 (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 20 anteriormente, y Sambrook J. & Russell D. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3^a 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 30 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, 35 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 40 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 45 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 50 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.

55 **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 65 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 hibridación 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 %, 5 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 10 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 15 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 20 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 25 o entre una proteína de tipo silvestre y una de sus mutáneas. (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 30 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 receptor 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 40 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 45 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.

55 3. Expresión

[0126] Los diferentes procesos de la expresión recombinante, es decir, la producción de ARN o de ARN y 60 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 (3^a 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,

sitos 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 5 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 10 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 15 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 20 un anticuerpo de la descripción (por ejemplo, un anticuerpo entero, una cadena pesada o ligera de un anticuerpo, una V_H o V_L 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 25 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 30 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 35 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 40 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 glucoformas 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 45 realizaciones, las células huésped han sido manipuladas adicionalmente para que expresen niveles más elevados de uno o más polipéptidos con actividad N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnTI11). 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 50 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 55 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 60 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 65

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 5 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 10 recombinantes. La presente invención también proporciona células descendientes de dichas células huésped y anticuerpos producidos por las mismas.

C. Síntesis química

15 **[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 a-aminoisobutírico, ácido 4-aminobutírico y similares) como una sustitución o una adición en una secuencia 20 polipeptídica

D. Sistemas transgénicos

25 **[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 30 de inmunoglobulina humana se inmunizan para producir anticuerpos.

35 **[0137]** Otras técnicas transgénicas se exponen en Hogan y col., Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual 2^a 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 40 utilizando técnicas de purificación reconocidas en la técnica.

45 **[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

50 **[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 55 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.

60 **[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 65 del modulador se puede purificar adicionalmente utilizando técnicas estándar tales como, por ejemplo, cromatografía en hidroxilapatita, electroforesis en gel, diáisisis 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 cromatoenfoque, SDS-PAGE y la precipitación en sulfato de amonio, dependiendo del anticuerpo que se deseé 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, 10 se adherirán, interactuarán 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 15 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 químéricos, anticuerpos con injertos de CDR, anticuerpos humanizados y primatizados, anticuerpos humanos, anticuerpos producidos recombinantemente, intracuerpos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes, 25 anticuerpos antiidiotípicos, así como también anticuerpos sintéticos.

B. Fragmentos

[0143] Independientemente del modulador (por ejemplo, químérico, humanizado, etc.) que se seleccione para 30 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 inmunoespecíficamente con un 35 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.

[0144] Los fragmentos ilustrativos incluyen: VL, VH, scFv, fragmento F(ab')2, fragmento Fab, fragmento Fd, fragmento Fv, fragmentos de un anticuerpo con un dominio único, diacuerpos, anticuerpos lineales, moléculas de 40 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 interactuar 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).

45 [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 50 comprender un brazo de unión al antígeno enlazado a una secuencia de Fc capaz de conferir estabilidad *in vivo* al fragmento.

[0146] Como reconocerán los expertos en la técnica, se pueden obtener fragmentos por tratamiento químico o 55 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.

C. Derivados

60 [0147] La descripción incluye además derivados de moduladores inmunorreactivos y moléculas de unión al antígeno que comprenden una o más modificaciones.

1. Anticuerpos multivalentes

65 [0148] En una realización, los moduladores de la invención pueden ser monovalentes o multivalentes (por

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 epítopo 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 epítopenos 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 epítopo, 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.

20 **[0150]** Como se ha indicado anteriormente, los anticuerpos multivalentes se pueden unir inmunoespecíficamente a epítopenos diferentes de la molécula diana deseada o se pueden unir inmunoespecíficamente tanto a la molécula diana como también a un epítopo 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 cualesquier 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

40 **[0152]** Además de las diversas modificaciones, sustituciones, adiciones o delecciones 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 aminoacídicos adicionales que den como resultado un compuesto con características preferidas que incluyen, pero sin limitación: propiedades farmacocinéticas alteradas, una semividá 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 45 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 aminoacídicos, sustituciones, mutaciones y/o modificaciones para producir un compuesto con funciones efectoras de Fc mejoradas o preferidas. Por ejemplo, los cambios en los residuos aminoacídicos 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 semividá 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 semividás *in vivo* mayores mediante la modificación (por ejemplo, sustitución, delección o adición) de residuos aminoacídicos 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 semividás

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, 10 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 15 (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 20 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 25 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 30 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 40 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 45 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 (GnTII1)), mediante la expresión de una molécula que comprende una región Fc en 50 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 55 incluyen, pero sin limitación, la escisión química específica por bromuro de cianógeno, tripsina, quimotripsina, papaína, proteasa V8, NaBH₄, acetilación, formilación, oxidación, reducción, síntesis metabólica en presencia de tunicamicina, etc.

[0159] Diversas modificaciones postraduccionales que la invención también abarca incluyen, por ejemplo, 60 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 5 detección y el aislamiento del modulador.

VII. Características de los moduladores

[0160] Independientemente del modo de obtención o de las formas mencionadas anteriormente que el 10 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 15 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 20 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 25 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 30 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.

30 [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 35 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 40 que la actividad alterada ejerce posteriormente (por ejemplo, oncogénesis, supervivencia celular o activación de la vía).

B. Moduladores internalizantes

45 [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 une a SEZ6 en la superficie de una célula iniciadora de tumores podrá ser 50 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.

55 [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 60 necesita. 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 65 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

25 **[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 30 de carga específicas. Por lo tanto, el término «epítopo», 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 inmunoespecíficamente) con un antígeno cuando reconoce preferencialmente su antígeno diana en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas. En realizaciones preferidas, se dice que 35 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 «epítopo» se utiliza con su sentido bioquímico común y se refiere a una 40 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 aminoacídicos en la proteína que están separados linealmente 45 unos de otros. Los epítopos formados a partir de aminoácidos contiguos (denominados a veces epítopos «lineales» o «contiguos») normalmente se retienen al desnaturizarse la proteína, mientras que los epítopos formados por el plegamiento terciario normalmente se pierden al desnaturizarse la proteína. En cualquier caso, un epítopo de un anticuerpo típicamente incluye al menos 3 y más habitualmente al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una única conformación espacial.

50 **[0169]** A este respecto, se apreciará que, en ciertos casos, un epítopo 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 55 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 dispares (por ejemplo, existe constancia de la presencia de dominios Sushi en un gran 60 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 aminoacídicos contiguos. Como se analiza a lo largo del documento, los casos seleccionados comprenden moduladores que se asocian o unen a un epítopo dentro de regiones, dominios o motivos específicos de SEZ6.

[0170] En cualquier caso, una vez que se determina un epítopo deseado en un antígeno, se pueden generar anticuerpos para el epítopo, por ejemplo, por inmunización con un péptido que comprenda el epítopo 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 epítopos deseables situados en 5 dominios o motivos específicos. A partir de esta información, se puede entonces cribar anticuerpos competitivamente para la unión al mismo epítopo. 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 10 exponen otros procedimientos para la clasificación en secciones o el mapeo de los epítopos 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 15 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 epítopos y tales determinaciones iniciales de la unión a epítopos 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 20 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 epítopo 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 25 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 inmunoenzimáticas 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 epítopo diferente al del anticuerpo de referencia o primario. 30 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 epítopo, un epítopo superpuesto o un epítopo que se encuentra muy próximo (al menos estéricamente) al epítopo 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 35 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 40 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 epítopo que el anticuerpo de referencia y 45 anticuerpos que se unen a un epítopo adyacente lo suficientemente próximo al epítopo 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 50 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 55 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 60 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 65 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 5 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 10 de flujo (por ejemplo, FACSaria II) como se demuestra más adelante en los Ejemplos.

[0177] Para caracterizar adicionalmente los epítopos con los que se asocian o unen los moduladores de anticuerpo de SEZ6 descritos, se realizó un mapeo de los epítopos 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 15 dominios 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 epítopos compatibles incluyen mutantes por barrido de alanina, 20 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 epítopos, la extracción de epítopos 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 25 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 epítopo único, ya sea claramente diferente o parcialmente superpuesto 30 con el epítopo 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 epítopos diferentes.

35 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 40 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 45 diversas modificaciones, lo que da como resultado una mejor resolución en la creación de perfiles de los epítopos 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 epítopo, los anticuerpos descritos se pueden caracterizar utilizando 50 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 55 de una interacción anticuerpo-antígeno particular. Se dice que un anticuerpo de la invención se une inmuñoespecíficamente a su antígeno diana cuando la constante de disociación K_D ($K_{\text{disociación}}/K_{\text{asociación}}$) 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 60 velocidad de disociación de aproximadamente 1×10^{-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 ($K_{\text{disociación}}/K_{\text{asociación}}$) inferior a 10^{-2} M, inferior a 5×10^{-2} M, inferior a 10^{-3} M, inferior a 5×10^{-3} M, inferior a 10^{-4} M, inferior 65 a 5×10^{-4} M, inferior a 10^{-5} M, inferior a 5×10^{-5} M, inferior a 10^{-6} M, inferior a 5×10^{-6} M, inferior a 10^{-7} M, inferior a 5×10^{-7} M,

inferior a 10^{-8} M, inferior a 5×10^{-8} M, inferior a 10^{-9} M, inferior a 5×10^{-9} M, inferior a 10^{-10} M, inferior a 5×10^{-10} M, inferior a 10^{-11} M, inferior a 5×10^{-11} M, inferior a 10^{-12} M, inferior a 5×10^{-12} M, inferior a 10^{-13} M, inferior a 5×10^{-13} M, inferior a 10^{-14} M, inferior a 5×10^{-14} M, inferior a 10^{-15} M o inferior a 5×10^{-15} 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) ($\text{SEZ6}(\text{Ab}) + \text{antígeno}(\text{Ag}) \xrightarrow{k_{\text{asociación}}} \text{Ab-Ag}$) 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) ($\text{SEZ6}(\text{Ab}) + \text{antígeno}(\text{Ag}) \xrightarrow{k_{\text{disociación}}} \text{Ab-Ag}$) inferior a 10^{-1}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-1}\text{s}^{-1}$, inferior a 10^{-2}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-2}\text{s}^{-1}$, inferior a 10^{-3}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-3}\text{s}^{-1}$, inferior a 10^{-4}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-4}\text{s}^{-1}$, inferior a 10^{-5}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-5}\text{s}^{-1}$, inferior a 10^{-6}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-6}\text{s}^{-1}$ inferior a 10^{-7}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-7}\text{s}^{-1}$, inferior a 10^{-8}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-8}\text{s}^{-1}$, inferior a 10^{-9}s^{-1} , inferior a $5 \times 10^{-9}\text{s}^{-1}$ o inferior a 10^{-10}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 10^2M^{-1} , al menos $5 \times 10^2 \text{M}^{-1}$, al menos 10^3M^{-1} , al menos $5 \times 10^3 \text{M}^{-1}$, al menos 10^4M^{-1} , al menos $5 \times 10^4 \text{M}^{-1}$, al menos 10^5M^{-1} , al menos $5 \times 10^5 \text{M}^{-1}$, al menos 10^6M^{-1} , al menos $5 \times 10^6 \text{M}^{-1}$, al menos 10^7M^{-1} , al menos $5 \times 10^7 \text{M}^{-1}$, al menos 10^8M^{-1} , al menos $5 \times 10^8 \text{M}^{-1}$, al menos 10^9M^{-1} , al menos $5 \times 10^9 \text{M}^{-1}$, al menos 10^{10}M^{-1} , al menos $5 \times 10^{10} \text{M}^{-1}$, al menos 10^{11}M^{-1} , al menos $5 \times 10^{11} \text{M}^{-1}$, al menos 10^{12}M^{-1} , al menos $5 \times 10^{12} \text{M}^{-1}$, al menos 10^{13}M^{-1} , al menos $5 \times 10^{13} \text{M}^{-1}$, al menos 10^{14}M^{-1} , al menos $5 \times 10^{14} \text{M}^{-1}$, al menos 10^{15}M^{-1} o al menos $5 \times 10^{15} \text{M}^{-1}$.
- [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 isoeléctricos. (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 $M-[L-D]n$ abarcan los conjugados que comprenden restos tanto 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.
- [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 hidroxi, 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 conjugaciones covalentes como no covalentes) con una proteína o el péptido heterólogo, donde la proteína o el péptido 15 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 *in vivo*, fusionando o conjugando los moduladores de la presente invención con anticuerpos específicos para 20 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

30 [0192] Aparte de los conectores o espaciadores peptídicos mencionados anteriormente, se apreciará que se 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 40 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 45 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 50 (Hermanson, G.T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: Nueva York, pág. 234-242).

55 [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 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.

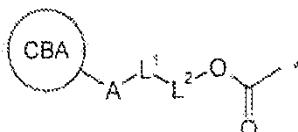
65 [0195] En una realización preferida específica, el conector peptídico que puede ser escindido por una proteasa intracelular es un conector Val-Cit, un conector Ala-Val o un conector Phe-Lys tal como se describe en la Patente de

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, oxíma, 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-acetiltioacetato), SPDP (N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato), SPDB (N-succinimidil-3-(2-piridilditio) butirato) y SMPT (N-succinimidil-oxicarbonil-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 maleimidobenzoilo (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, L¹ es 30 un conector, A es un grupo conector que conecta L¹ con el agente de unión celular, L² es un enlace covalente, o junto con -OC(=O)- forma un conector autodestructivo, y L¹ o L² es un conector autoescindible.

[0199] L¹ es preferentemente el conector escindible, y se puede considerar el detonante de la activación del conector para su escisión.

35 [0200] La naturaleza de L¹ y L², 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 básico), la temperatura o por irradiación (por ejemplo, fotolábiles). Los conectores que se pueden escindir en 40 condiciones reductoras u oxidantes también pueden ser útiles en la presente invención.

[0201] L¹ 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 R¹⁰ de la posición N10.

45 [0202] En una realización, L¹ puede escindirse por acción de una enzima. En una realización, la enzima es una esterasa o una peptidasa.

[0203] En una realización, L² está presente y junto con -C(=O)O- forma un conector autodestructivo. En una 50 realización, L² es un sustrato de la actividad enzimática, lo cual permite liberar así R¹⁰ de la posición N10.

[0204] En una realización, cuando L¹ puede escindirse por la acción de una enzima y L² está presente, la enzima escinde el enlace entre L¹ y L².

55 [0205] L¹ y L², 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 L¹ que conecta con L² 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.

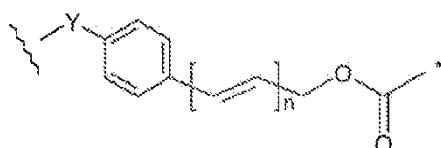
60 [0207] Un grupo carboxilo de L¹ que conecta con L² puede ser el extremo C-terminal de un aminoácido o puede

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

[0208] Un grupo hidroxilo de L¹ que conecta con L² puede derivar de un grupo hidroxilo de una cadena lateral aminoacídica, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido serina.

[0209] El término «cadena lateral aminoacídica» 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, ¹⁴C, ¹⁵N), y mezclas racémicas de los mismos.

[0210] En una realización, -C(=O)O- y L² forman juntos el grupo:



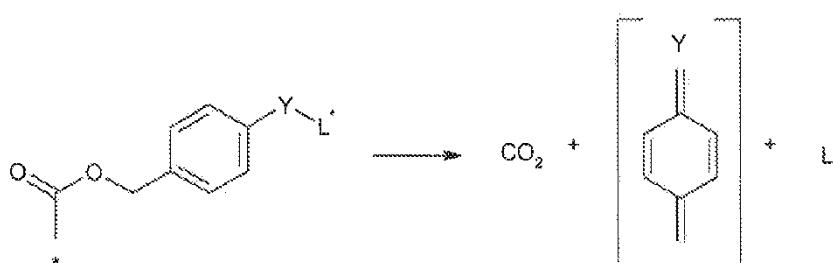
donde el asterisco indica el punto de unión con la posición del fármaco o el agente citotóxico, la línea ondulada indica el punto de unión al conector L¹, Y es -N(H)-, -O-, -C(=O)N(H)- o -C(=O)O-, y n es 0 a 3. El anillo de fenileno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como los que se describen en el presente documento. En una realización, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido con halo, NO₂, 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).

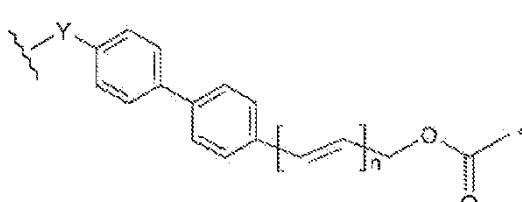
[0214] El conector autodestructivo permitirá liberar el compuesto protegido cuando se active un sitio distante, que procederá a lo largo de las líneas mostradas a continuación (para n = 0):

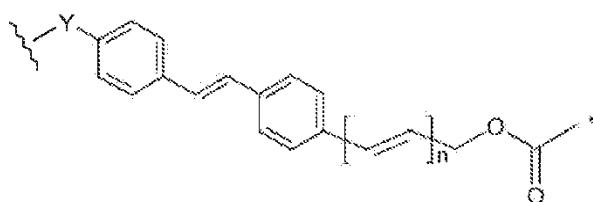


donde L* es la forma activada de la porción remanente del conector. Estos grupos presentan la ventaja de separar el sitio de activación del compuesto que se está protegiendo. Como se ha descrito anteriormente, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido.

En una realización descrita en el presente documento, el grupo L* es un conector L¹ como se ha descrito en el presente documento, que puede incluir un grupo dipeptídico.

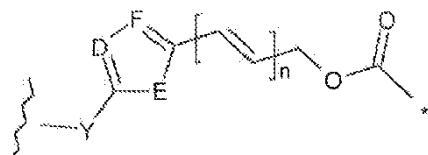
[0215] En otra realización, -C(=O)O- y L² forman juntos un grupo seleccionado de:





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.

- 10 [0216] En otra realización, -C(=O)O- y L² 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.

- 15 [0217] En una realización, D es N.
- [0218] En una realización, D es CH.
- 20 [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.

- 25 [0222] En una realización, L¹ comprende un dipéptido. El dipéptido se puede representar como -NH-X₁-X₂-CO-, donde -NH- y -CO- representan los extremos N y C-terminales de los grupos aminoacídicos X₁ y X₂ 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.
- 30 [0223] Adicionalmente, para los grupos aminoacídicos 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.

- 35 [0224] En una realización, el grupo -X₁-X₂- en el dipéptido, -NH-X₁-X₂-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.

- 40 [0225] Preferentemente, el grupo -X₁-X₂- en el dipéptido, -NH-X₁-X₂-CO-, se selecciona de: -Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, y -Val-Cit-.

- [0226] Mucho más preferentemente, el grupo -X₁-X₂- en el dipéptido, -NH-X₁-X₂-CO-, es -Phe-Lys- o -Val-Ala-

- 45 [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 aminoacídica se derivatiza, cuando sea apropiado. Por ejemplo, se puede derivatizar un grupo amino o un grupo carboxi de una cadena lateral aminoacídica.
- 50 [0229] En una realización, un grupo amino NH₂ 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, CONH₂, CONHR y CONRR'.

[0231] En una realización, la cadena lateral aminoacídica 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 5 grupo R^L. Las secuencias aminoacídicas 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 10 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 15 aminoácidos que tengan una funcionalidad reactiva en la cadena lateral:

Arg: Z, Mtr, Tos;
 Asn: Trt, Xan;
 Asp: Bzl, t-Bu;
 Cys: Acm, 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 30 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.

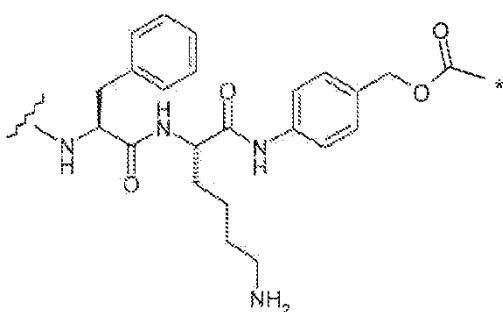
[0235] En otras realizaciones de la invención, los aminoácidos seleccionados son aquellos que no tienen 35 ninguna funcionalidad reactiva en la cadena lateral. Por ejemplo, los aminoácidos se pueden seleccionar de: Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, y Val.

[0236] En una realización, el dipéptido se utiliza combinado con un conector autodestructivo. El grupo autodestructivo puede estar conectado a -X₂-.

[0237] Cuando hay un conector autodestructivo presente, -X₂- está conectado directamente al conector autodestructivo. Preferentemente, el grupo -X₂-CO- está conectado a Y, donde Y es NH, para formar de este modo el grupo -X₂-CO-NH-.

[0238] -NH-X₁- está conectado directamente a A. A puede comprender la funcionalidad -CO- para formar de este modo un enlace amida con -X₁-.

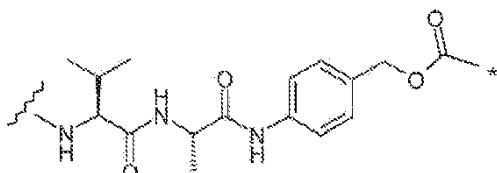
[0239] En una realización, L¹ y L² junto con -OC(=O)- comprenden el grupo NH-X₁-X₂-CO-PABC-. El grupo PABC está conectado directamente al agente citotóxico. Preferentemente, el conector autodestructivo y el dipéptido 50 forman juntos el grupo -NH-Phe-Lys-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



donde el asterisco indica el punto de unión con el resto citotóxico seleccionado, y la línea ondulada indica el punto de 55 unión con la porción remanente del conector L¹ 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.

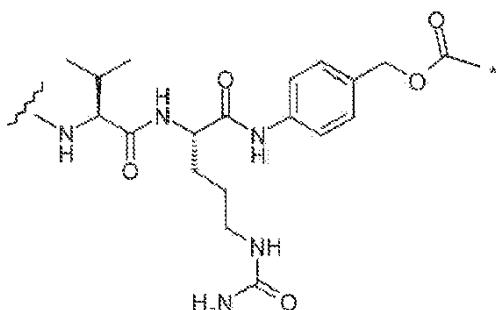
- 5 [0240] Como alternativa, el conector autodestructivo y el dipéptido forman juntos el grupo -NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



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

10

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



15

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

- 20 [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 ($\text{H}_2\text{N}-$). Por lo tanto, si el conector tiene la estructura -A-L¹-L²-, entonces esta preferentemente no contendría un grupo amino libre. Esta preferencia es particularmente relevante cuando el conector contiene un dipéptido, por ejemplo, como L¹; en esta realización, se preferiría que uno de los dos aminoácidos seleccionados no fuera lisina.

- 25 [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.

30

- [0244] En una realización, A es un enlace covalente. Por lo tanto, L¹ y el agente de unión celular están conectados directamente. Por ejemplo, cuando L¹ comprende una secuencia de aminoácidos contigua, el extremo N-terminal de la secuencia puede estar directamente conectado al agente de unión celular.

- 35 [0245] Por lo tanto, cuando A sea un enlace covalente, la conexión entre el agente de unión celular y L¹ 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-, -CH₂C(=O)-, y =N-NH-.

- 40 [0246] Un grupo amino de L¹ 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.

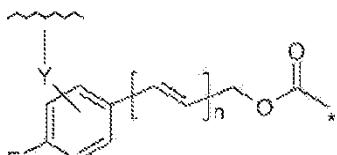
- 45 [0247] Un grupo carboxilo de L¹ que conecta con el modulador puede ser el extremo C-terminal de un aminoácido o puede derivar de un grupo carboxilo de una cadena lateral aminoacídica, por ejemplo, una cadena lateral del aminoácido ácido glutámico.

- [0248] Un grupo hidroxilo de L¹ 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 L¹ 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 L¹ también se aplican al agente de unión celular.

[0251] En una realización, L² junto con -OC(=O)- representa:

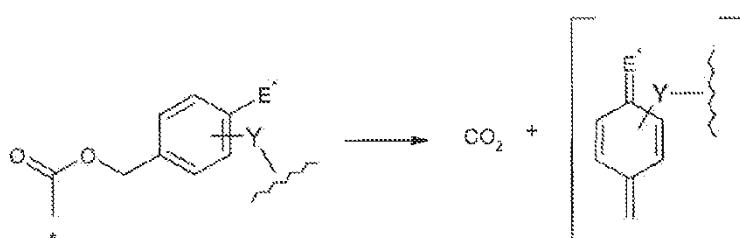


10

donde el asterisco indica el punto de unión con la posición N10, la línea ondulada indica el punto de unión a L¹, 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, NO₂, R u OR. Preferentemente, n es 0 o 1, mucho más preferentemente 0.

20 [0252] E se selecciona de modo que el grupo sea susceptible de activación, por ejemplo, con luz o por acción de una enzima. E puede ser -NO₂ o ácido glucurónico. El primero puede ser sensible a la acción de una nitrorreductasa, el último a la acción de una β-glucoronidasa.

25 [0253] En esta realización, el conector autodestructivo permitirá liberar el compuesto protegido cuando E se 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 anteriormente. Estos grupos presentan la ventaja de separar el sitio de activación del compuesto que se está 30 protegiendo. Como se ha descrito anteriormente, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido adicionalmente.

[0254] El grupo Y puede ser un enlace covalente con L¹.

[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-.

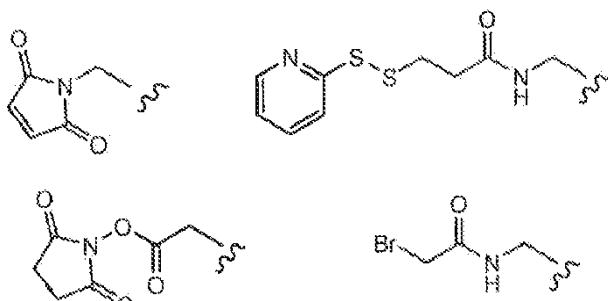
40 [0256] Cuando L¹ es un dipéptido, se prefiere que Y sea -NH- o -C(=O)-, para formar de este modo un enlace amida entre L¹ e Y. En esta realización, no es necesario que la secuencia dipeptídica sea un sustrato para una actividad enzimática.

[0257] En otra realización, A es un grupo espaciador. Por lo tanto, L¹ y el agente de unión celular están conectados indirectamente.

45 [0258] L¹ 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 funcional nucleófilo en el modulador. Los grupos nucleófilos en los anticuerpos incluyen, pero sin limitación: (i) grupos 50 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) esteres activos tales como esteres NHS (N-hidroxisuccinimida), esteres HOBr (N-hidroxibenzotriazol), haloformiatos, y haluros de ácido; (iv) haluros de alquilo y bencilos tales como haloacetamidas; y (v) aldehídos, cetonas, carboxilo, y algunos de los cuales se ilustran como se indica a continuación:



10

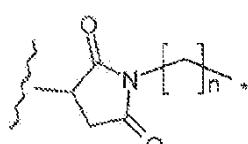
[0260] Ciertos anticuerpos contienen disulfuros entre las cadenas que se pueden reducir, es decir, puentes de cisteína. Los anticuerpos se pueden convertir en reactivos para conjugarlos con reactivos conectores por tratamiento con un agente reductor tal como DTT (ditiotreitol). Cada puente de cisteína 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 aminoacídicos 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.

30

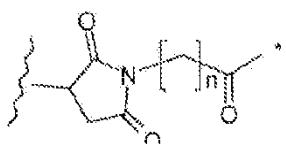
[0262] En una realización, el grupo A es:



donde el asterisco indica el punto de unión a L¹, 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.

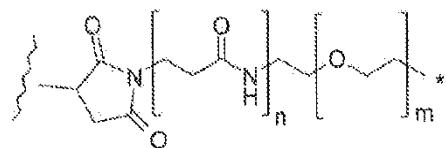
35

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



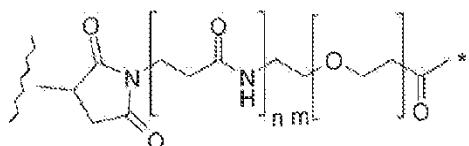
40 donde el asterisco indica el punto de unión a L¹, la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular, y n es de 0 a 6. En una realización, n es 5.

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



donde el asterisco indica el punto de unión a L¹, 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:

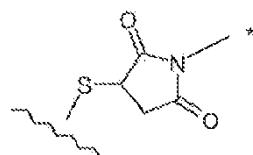


10

donde el asterisco indica el punto de unión a L¹, 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.

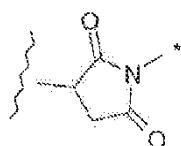
[0266] En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y A es a través de un residuo tiol del agente de unión celular y un grupo maleimida de A.

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



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.

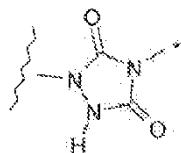
[0268] En cada una de las realizaciones anteriores, se puede utilizar una funcionalidad alternativa en vez del grupo derivado de maleimida que se muestra a continuación:



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:



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-, -CH₂C(=O)-, -C(=O)CH₂-, =N-NH- y -NH-N=.

[0271] En una realización, el grupo derivado de maleimida se reemplaza con un grupo, que opcionalmente, 5 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 10 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 L¹ con el modulador seleccionado se describen en el documento WO 2005/082023.

15

[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 20 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.

25

[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.

30

[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 (2^a 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.

35

C. Modificadores biocompatibles

40

[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 45 de los moduladores según se deseé. Por ejemplo, se pueden generar anticuerpos o construcciones de fusión con semivididas *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 semividida se 50 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 55 para garantizar una conjugación óptima de las moléculas de PEG y las moléculas de anticuerpo. El PEG sin reaccionar 60

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, 5 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 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 epítopo o la clasificación en secciones del anticuerpo), separar o aislar TIC, o en procedimientos preclínicos o estudios toxicológicos.
- 15 [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, umbeliferon, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamino fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; materiales luminiscentes tales como, pero sin limitación, luminol; materiales bioluminiscentes tales como, pero sin limitación, luciferasa, luciferina y aecuorina; materiales radioactivos tales como, pero sin limitación, yodo (¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²¹I,), carbono (¹⁴C), azufre (³⁵S), tritio (³H), indio (¹¹⁵In, ¹¹³In, ¹¹²In, ¹¹¹In,), y tecnecio (⁹⁹Tc), talio (²⁰¹Ti), galio (⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga), paladio (¹⁰³Pd), molibdeno (⁹⁹Mo), xenón (¹³³Xe), flúor (¹⁸F), ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁴⁷Sc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁴²Pr, ¹⁰⁵Rh, ⁹⁷Ru, ⁶⁸Ge, ⁵⁷Co, ⁶⁵Zn, ⁸⁵Sr, ³²P, ¹⁵³Gd, ¹⁶⁹Yb, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁷⁵Se, ¹¹³Sn, y ³⁰ ¹¹⁷Tin; 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 epítopo 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 monometilaristatina E (MMAE) y monometilaristatina F (MMAF) 55 (Seattle Genetics, Inc.), amanitin tales como alfa-amanitina, beta-amanitina, gamma-amanitina o épsilon-amanitina (Heidelberg Pharma AG), agentes de unión al surco menor del ADN tales como derivados de duocarmicina (Syntarga, B.V.) y dímeros de pirrolobenzodiazepina 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 60 agentes que dañan el ADN tales como calicheamicinas y esperamicinas. Además, en ciertos casos, los moduladores 65

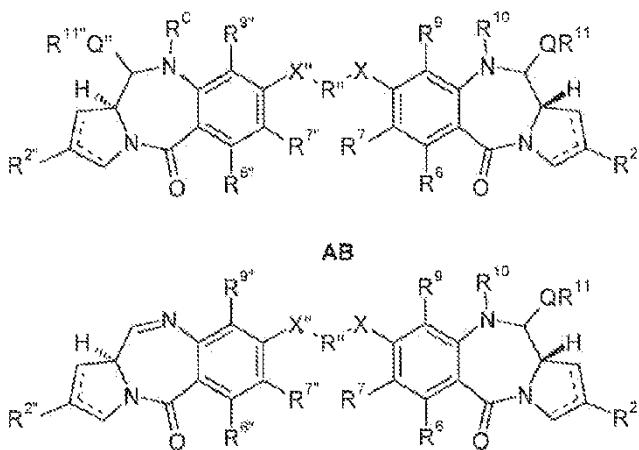
de SEZ6 de la presente descripción se pueden asociar con moléculas de unión a anti-CD3 para reclutar linfocitos T citotóxicos y hacer que ataquen a las células iniciadoras de tumores (tecnología BiTE; véase, por ejemplo, Fuhrmann, S. y col. Annual Meeting of AACR Abstract N.º 5625 (2010)).

[0282] Otros agentes anticancerosos compatibles adicionales incluyen, pero sin limitación, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracildecarbazina), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tioepa, clorambucilo, melfalán, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU), busulfán, dibromomanitol, estreptoziotocina y cisdiplorodiaminoplatino (II) (DDP, cisplatino), antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorrubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente 10 actinomicina), 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 15 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 20 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 meleimido con un sulfhidrilo libre) y, en ciertas realizaciones, están en forma dimérica (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, 25 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 30 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):



35

donde:

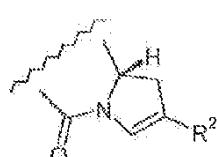
las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace entre C1 y C2 o C2 y C3;
 40 R² se selecciona independientemente de H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R y COR, y opcionalmente se selecciona adicionalmente de halo o dihalo;
 donde R^D se selecciona independientemente de R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, y halo;
 R⁶ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;
 R⁷ se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo;
 45 R¹⁰ 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;
 R¹¹ es H, o R o, donde Q es O, SO₃M, donde M es un catión metálico;

cada uno de R y R' se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclo C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀, 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 R², R⁶, R⁷, R⁹, X", Q" y R¹¹" son como se definen según R², R⁶, R⁷, R⁹, X, Q y R¹¹ respectivamente, y R^C es 5 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.

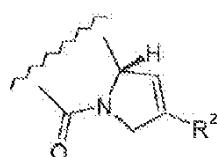
[0286] En una realización, las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace entre C2 y C3, como se muestra a continuación:



15 [0287] En una realización, un doble enlace está presente entre C2 y C3 cuando R² es arilo C₅₋₂₀ o alquilo C₁₋₁₂.

[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 R² es arilo C₅₋₂₀ o alquilo C₁₋₁₂.

25 R²

[0290] En una realización, R² se selecciona independientemente de H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R y COR, y opcionalmente se selecciona adicionalmente de halo o dihalo.

30 [0291] En una realización, R² se selecciona independientemente de H, OH, =O, =CH₂, CN, R, OR, =CH-R^D, =C(R^D)₂, O-SO₂-R, CO₂R y COR.

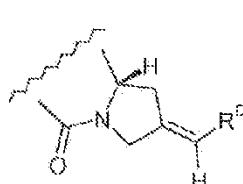
[0292] En una realización, R² se selecciona independientemente de H, =O, =CH₂, R, =CH-R^D, y =C(R^D)₂.

35 [0293] En una realización, R² es independientemente H.

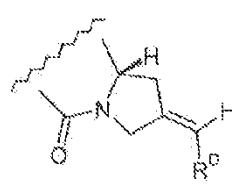
[0294] En una realización, R² es independientemente =O.

40 [0295] En una realización, R² es independientemente =CH₂.

[0296] En una realización, R² es independientemente =CH-R^D. Dentro del compuesto PBD, el grupo =CH-R^D puede tener cualquiera de las configuraciones que se muestran a continuación:



(I)



(II)

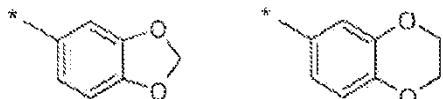
45

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

- [0298] En una realización, R² es independientemente =C(R^D)₂.
- [0299] En una realización, R² es independientemente =CF₂.
- 5 [0300] En una realización, R² es independientemente R.
- [0301] En una realización, R² es independientemente arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido.
- [0302] En una realización, R² es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido.
- 10 [0303] En una realización, R² es independientemente arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido.
- [0304] En una realización, R² es independientemente arilo C₅₋₇ opcionalmente sustituido.
- 15 [0305] En una realización, R² es independientemente arilo C₈₋₁₀ opcionalmente sustituido.
- [0306] En una realización, R² es independientemente fenilo opcionalmente sustituido.
- [0307] En una realización, R² es independientemente naftilo opcionalmente sustituido.
- 20 [0308] En una realización, R² es independientemente piridilo opcionalmente sustituido.
- [0309] En una realización, R² es independientemente quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido.
- 25 [0310] En una realización, R² 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.

30 [0311] Cuando R² es un grupo arilo C₅₋₇, 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 β o γ respecto al enlace con la parte remanente del compuesto. Por lo tanto, cuando el grupo arilo C₅₋₇ es fenilo, el sustituyente está preferentemente en las posiciones meta o para y más preferentemente está en la posición para.

- 35 [0312] En una realización, R² se selecciona de:



donde el asterisco indica el punto de unión.

- 40 [0313] Cuando R² es un grupo arilo C₈₋₁₀, 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).

- 45 [0314] En una realización, cuando R² está opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan de los sustituyentes que se mencionan más adelante en la sección de los sustituyentes.

- 50 [0315] Cuando R está opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan preferentemente de: Halo, Hidroxilo, Éter, Formilo, Acilo, Carboxi, Éster, Aciloxi, Amino, Amido, Acilamido, Aminocarboniloxi, Ureido, Nitro, Ciano y Tioéter.

- 55 [0316] En una realización, cuando R o R² están opcionalmente sustituidos, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en R, OR, SR, NRR', NO₂, halo, CO₂R, COR, CONH₂, CONHR, y CONRR'.

- 60 [0317] Cuando R² es alquilo C₁₋₁₂, el sustituyente opcional puede incluir adicionalmente grupos heterociclico C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀.

- [0318] Cuando R² es heterociclico C₃₋₂₀, el sustituyente opcional puede incluir adicionalmente grupos alquilo C₁₋₁₂ y arilo C₅₋₂₀.

- [0319] Cuando R² es un grupo arilo C₅₋₂₀, el sustituyente opcional puede incluir adicionalmente grupos heterociclico C₃₋₂₀ y alquilo C₁₋₁₂.

[0320] Se entiende que el término «alquilo» abarca las subdases alquenilo y alquinilo, así como también cicloalquilo. Por lo tanto, cuando R² es alquilo C₁₋₁₂ 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 C₁₋₁₂ 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 C₁₋₁₂ es un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₁₂ saturado, alquenilo C₂₋₁₂, alquinilo C₂₋₁₂ y cicloalquilo C₃₋₁₂.

[0321] Si un sustituyente de R² es halo, será preferentemente F o Cl, más preferentemente Cl.

[0322] Si un sustituyente de R² es éter, en algunas realizaciones puede ser un grupo alcoxi, por ejemplo, un grupo alcoxi C₁₋₇ (por ejemplo, metoxi, etoxi) o, en algunas realizaciones, puede ser un grupo ariloxi C₅₋₇ (por ejemplo, fenoxi, piridiloxi, furaniloxi).

15 [0323] Si un sustituyente de R² es alquilo C₁₋₇, puede ser preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo).

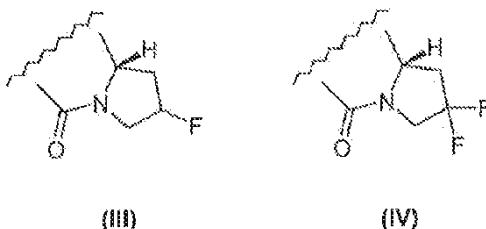
[0324] Si un sustituyente de R² es heterociclo C₃₋₇, en algunas realizaciones puede ser un grupo heterociclico C₆ que contiene nitrógeno, por ejemplo, morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo. Estos grupos pueden estar enlazados a la parte remanente del resto de PBD a través del átomo de nitrógeno. Estos grupos además pueden estar sustituidos, por ejemplo, con grupos alquilo C₁₋₄.

[0325] Si un sustituyente de R² es bis-oxi-alquíleno C₁₋₃, este es preferentemente bis-oxi-metíleno o bis-oxi-étileno.

25 [0326] Los sustituyentes particularmente preferidos para R² incluyen metoxi, etoxi, flúor, cloro, ciano, bis-oximetileno, metilpiperazinilo, morfolino y metil-tienilo.

[0327] Los grupos particularmente preferidos R² incluyen, pero sin limitación, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxyfenilo, 3-etoxyfenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-bisoximetilen-fenilo, 4-metiltienilo, 4-cianofenilo, 4-fenoxifenilo, quinolin-3-ilo y quinolin-6-il, isoquinolin-3-ilo y isoquinolin-6-il, 2-tienilo, 2-furanilo, metoxinafenilo y naftilo.

[0328] En una realización, R² es halo o dihalo. En una realización, R² es -F o -F₂, cuyos sustituyentes se ilustran a continuación como (III) y (IV) respectivamente:



40 **[0329]** En una realización, R^D se selecciona independientemente de R, CO₂R, COR, CHO, CO₂H, y halo.

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

45 [0331] En una realización, R^D es independientemente halo.

$$\mathbb{R}^6$$

[0332] En una realización, R⁶ se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHF.

50 NO₂, Me₃Si- y HafO.

[0333] En una realización, R^6 se selecciona independiente de R^1 .

[0334] En una realización, R^6 se selecciona independiente de R^1 .

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

R⁷

- 5 [0337] R⁷ se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn y halo.
- [0338] En una realización, R⁷ es independientemente OR.
- [0339] En una realización, R⁷ es independientemente OR^{7A}, donde R^{7A} es independientemente alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.
- 10 [0340] En una realización, R^{7A} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado opcionalmente sustituido.
- [0341] En una realización, R^{7A} es independientemente alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido.
- 15 [0342] En una realización, R^{7A} es independientemente Me.
- [0343] En una realización, R^{7A} es independientemente CH₂Ph.
- [0344] En una realización, R^{7A} es independientemente alilo.
- 20 [0345] En una realización, el compuesto es un dímero donde los grupos R⁷ de cada monómero forman juntos un puente dimérico que tiene la fórmula X-R"-X que conecta los monómeros.

R⁸

- 25 [0346] En una realización, el compuesto es un dímero donde los grupos R⁸ de cada monómero forman juntos un puente dimérico que tiene la fórmula X-R"-X que conecta los monómeros.
- 30 [0347] En una realización, R⁸ es independientemente OR^{8A}, donde R^{8A} es independientemente alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.
- [0348] En una realización, R^{8A} es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado opcionalmente sustituido o alquenilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido.
- 35 [0349] En una realización, R^{8A} es independientemente Me.
- [0350] En una realización, R^{8A} es independientemente CH₂Ph.
- [0351] En una realización, R^{8A} es independientemente alilo.
- 40 [0352] En una realización, R⁸ y R⁷ juntos forman un grupo -O-(CH₂)_p-O-, donde p es 1 o 2.
- [0353] En una realización, R⁸ y R⁹ juntos forman un grupo -O-(CH₂)_p-O-, donde p es 1 o 2.

45 R⁹

- [0354] En una realización, R⁹ se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH₂, NHR, NRR', NO₂, Me₃Sn- y Halo.
- 50 [0355] En una realización, R⁹ es independientemente H.
- [0356] En una realización, R⁹ es independientemente R u OR.

R y R'

- 55 [0357] En una realización, R se selecciona independientemente de grupos alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, heterociclico C₃₋₂₀ y arilo C₅₋₂₀. Estos grupos se definen cada uno más adelante en la sección de los sustituyentes.
- 60 [0358] En una realización, R es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido.
- [0359] En una realización, R es independientemente heterociclico C₃₋₂₀ opcionalmente sustituido.
- [0360] En una realización, R es independientemente arilo C₅₋₂₀ opcionalmente sustituido.

[0361] En una realización, R es independientemente alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido.

[0362] Anteriormente en relación con R² se han descrito diversas realizaciones referentes a grupos alquilo y arilo preferidos, y la identidad y el número de sustituyentes optionales. Las preferencias indicadas para R² al aplicarse 5 a R son aplicables, cuando sea apropiado, a todos los demás grupos R, por ejemplo, cuando R⁶, R⁷, R⁸ o R⁹ 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 10 -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 15 heteroátomo de N presente, el sustituyente puede estar en el heteroátomo de N.

15
R"

[0366] R" es un grupo alquíleno C₃₋₁₂, 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 20 opcionalmente sustituidos.

[0367] En una realización, R" es un grupo alquíleno C₃₋₁₂, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más 25 heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina.

[0368] En una realización, el grupo alquíleno 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 aríleno C₅₋₂₀, donde el aríleno se refiere a un resto 30 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 alquíleno C₃₋₁₂, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más 35 heteroátomos, por ejemplo, O, S, N(H), NMe y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina, donde tales anillos están opcionalmente sustituidos por NH₂.

35
[0371] En una realización, R" es un grupo alquíleno C₃₋₁₂.

[0372] En una realización, R" se selecciona de un grupo alquíleno C₃, C₅, C₇, C₉ y C₁₁.

40 [0373] En una realización, R" se selecciona de un grupo alquíleno C₃, C₅ y C₇.

[0374] En una realización, R" se selecciona de un grupo alquíleno C₃ y C₅.

[0375] En una realización, R" es un grupo alquíleno C₃.

45 [0376] En una realización, R" es un grupo alquíleno C₅.

[0377] Los grupos alquíleno enumerados anteriormente pueden estar opcionalmente interrumpidos por uno o más 50 heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina, donde tales anillos están opcionalmente sustituidos.

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

55 [0379] Los grupos alquíleno enumerados anteriormente pueden ser grupos alquíleno alifáticos lineales no sustituidos.

X

60 [0380] En una realización, X se selecciona de O, S, o N(H).

[0381] Preferentemente, X es O.

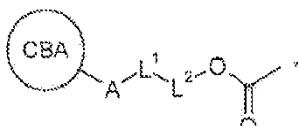
65
R¹⁰

[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 R¹⁰ (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, R¹⁰ es un grupo:



25

donde el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, CBA es un agente de unión celular/modulador, L¹ es un conector, A es un grupo conector que conecta L¹ con el agente de unión celular, L² es un enlace covalente, o junto con -OC(=O)- forma un conector autodestructivo, y L¹ o L² es un conector autoescindible.

30 **[0386]** L¹ 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 L¹ y L², cuando estén presentes, puede variar mucho. Estos grupos se eligen dependiendo de sus características de escisión, que 35 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.

40

[0388] L¹ 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 R¹⁰ de la posición N10.

[0389] En una realización, L¹ puede escindirse por acción de una enzima. En una realización, la enzima es una 45 esterasa o una peptidasa.

[0390] En una realización, L² está presente y junto con -C(=O)O- forma un conector autodestructivo. En una realización, L² es un sustrato de la actividad enzimática, lo cual permite liberar así R¹⁰ de la posición N10.

50 **[0391]** En una realización, cuando L¹ puede escindirse por la acción de una enzima y L² está presente, la enzima escinde el enlace entre L¹ y L².

[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 55 carbinolamina sustituida, cuando QR¹¹ es OSO₃M, 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 QR¹¹ es OSO₃M, un aducto de bisulfito. En 60 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 .

5

[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.

15

[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.

25

[0400] El grupo desactivante se puede utilizar como enmascaramiento 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 enmascaramiento para una carbinolamina, una carbinolamina sustituida y un aducto de bisulfito, como se ha descrito anteriormente.

30

[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.

35

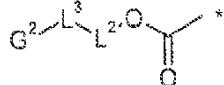
[0403] Opcionalmente, el grupo protector de tipo carbamato se selecciona además entre Moc.

[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.

40

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

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



45

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} .

55

[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.

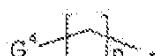
[0411] En otra realización, G² es un grupo acilo -C(=O)G³, donde G³ se selecciona de alquilo (incluidos cicloalquilo, alquenilo y alquinilo), heteroalquilo, heterociclico y arilo (incluidos heteroarilo y carboarilo). Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos. El grupo acilo junto con un grupo amino de L³ o L², cuando proceda, puede formar un enlace amida. El grupo acilo junto con un grupo hidroxi de L³ o L², cuando proceda, puede formar un enlace de éster.

[0412] En una realización, G³ 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 L³ o L², cuando proceda.

10

[0413] En una realización, G³ se selecciona de NH₂, NHR y NRR'. Preferentemente, G³ es NRR'.

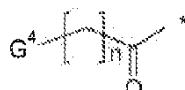
[0414] En una realización, G² es el grupo:



15

donde el asterisco indica el punto de unión a L³, n es de 0 a 6 y G⁴ se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', NH₂, NHR, NRR', NO₂, y halo. Los grupos OH, SH, NH₂ y NHR están protegidos. En una realización, n es de 1 a 6, y preferentemente n es 5. En una realización, G⁴ es OR, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', y NRR'. En una realización, G⁴ es OR, SR, y NRR'. Preferentemente, G⁴ se selecciona de OR y NRR', mucho más preferentemente G⁴ es OR. Mucho más preferentemente, G⁴ es OMe.

[0415] En una realización, el grupo G² es:

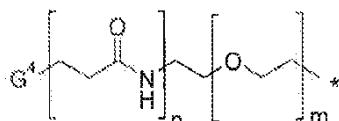


25

donde el asterisco indica el punto de unión a L³, y n y G⁴ son como se definen anteriormente.

30

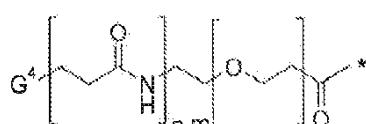
[0416] En una realización, el grupo G² es:



donde el asterisco indica el punto de unión a L³, n es 0 o 1, m es de 0 a 50, y G⁴ se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', NH₂, NHR, NRR', NO₂, 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, NH₂ y NHR están protegidos. En una realización, G⁴ es OR, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', y NRR'. En una realización, G⁴ es OR, SR, y NRR'. Preferentemente, G⁴ se selecciona de OR y NRR', mucho más preferentemente G⁴ es OR. Preferentemente, G⁴ es OMe.

40

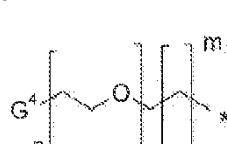
[0417] En una realización, el grupo G² es:



45

donde el asterisco indica el punto de unión a L³, y n, m y G⁴ son como se definen anteriormente.

[0418] En una realización, el grupo G² es:

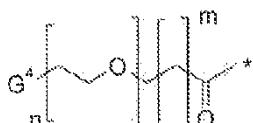


50 donde n es 1-20, m es 0-6, y G⁴ se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', NH₂, NHR, NRR', NO₂, y halo. En una realización, n es 1-10. En otra realización, n es de 10 a 50, preferentemente de 20 a 40. En

una realización, n es 1. En una realización, m es 1. Los grupos OH, SH, NH₂ y NHR están protegidos. En una realización, G⁴ es OR, SR, COOR, CONH₂, CONHR, CONRR', y NRR'. En una realización, G⁴ es OR, SR, y NRR'. Preferentemente, G⁴ se selecciona de OR y NRR', mucho más preferentemente G⁴ es OR. Preferentemente, G⁴ es OMe.

5

[0419] En una realización, el grupo G² es:



10 donde el asterisco indica el punto de unión a L³, y n, m y G⁴ son como se definen anteriormente.

[0420] En cada una de las realizaciones anteriores, G⁴ puede ser OH, SH, NH₂ y NHR. Estos grupos están preferentemente protegidos.

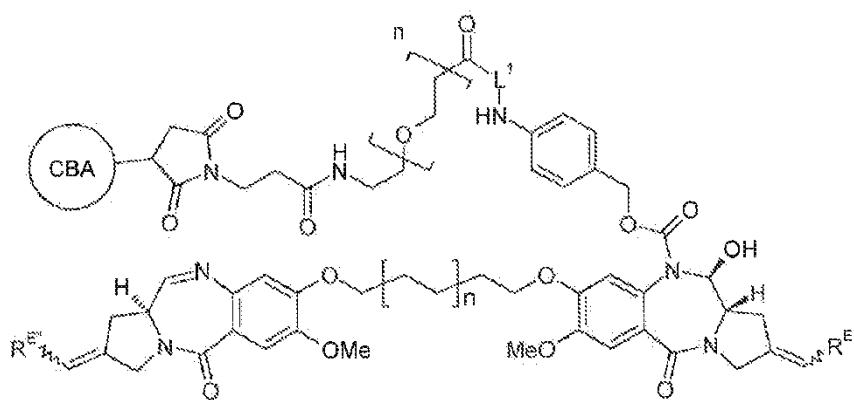
15 [0421] En una realización, OH está protegido con Bzl, TBDMS, o TBDPS.

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

20 [0423] En una realización, NH₂ o NHR están protegidos con Boc, Moc, Z-Cl, Fmoc, Z o Alloc.

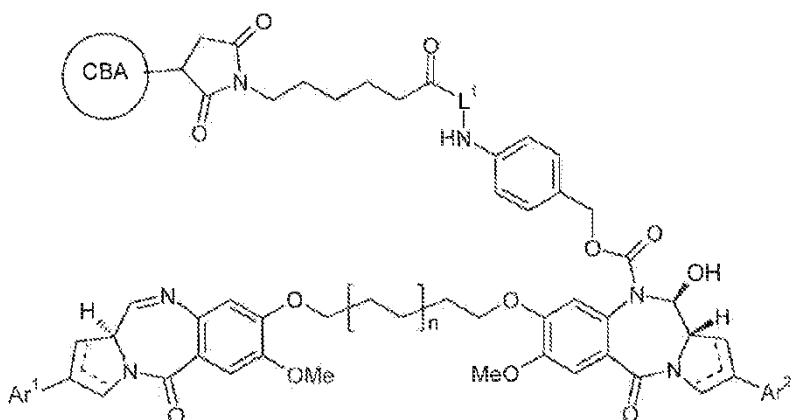
25 [0424] En una realización, el grupo G² está presente combinado con un grupo L³, cuyo grupo es un dipéptido. El grupo desactivante no está destinado a la conexión con el modulador. Por lo tanto, el otro monómero presente en el dímero actúa como punto de conexión con el modulador a través de un conector. 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, NH₂, COOH. Sin embargo, la funcionalidad puede estar presente en el grupo desactivante si está protegida, como se ha descrito anteriormente.

30 [0426] Por lo tanto, según las enseñanzas en el presente documento, una realización de la invención comprende un conjugado que comprende un compuesto:



35 donde CBA es un agente de unión celular/modulador, y n es 0 o 1. L¹ es como se define previamente, y cada uno de R^E y R^{E''} se selecciona independientemente de H o R^D.

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



donde CBA es un agente de unión celular/modulador, L¹ es como se ha definido previamente, Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente arilo C₅₋₂₀ 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 (¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²¹I,), carbono (¹⁴C), cobre (⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu), azufre (³⁵S), tritio (³H), indio (¹¹⁵In, ¹¹³In, ¹¹²In, ¹¹¹In,), bismuto (²¹²Bi, ²¹³Bi), tecnecio (⁹⁹Tc), talio (²⁰¹Ti), galio (⁶⁸Ga, ⁶¹Ga), paladio (¹⁰³Pd), molibdeno (⁹⁹Mo), xenón (¹³³Xe), flúor (¹⁸F), ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁴⁷Sc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁴²Pr, ¹⁰⁵Rh, ⁹⁷Ru, ⁶⁸Ge, ⁵⁷Co, ⁶⁵Zn, ⁸⁵Sr, ³²P, ¹⁵³Gd, ¹⁶⁹Yb, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁷⁵Se, ¹¹³Sn, ¹¹⁷Sn, ²²⁵Ac, ⁷⁶Br, y ²¹¹At. 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 polipeptido 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 colérica o toxina diftérica; una proteína tal como el factor de la necrosis tumoral, α-interferón, β-interferón, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, activador tisular del plasminógeno, un agente apoptótico, por ejemplo, TNF-α, TNF-β, 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 VEGI (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 5 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 10 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 20 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 25 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 35 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 45 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 50 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 55 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 60 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, gluteraldehído, tetraóxido de osmio, 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 períodos 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 tumorigénicas o su progenie al interaccionar con un antígeno (por ejemplo, sus componentes genotípicos o fenotípicos). Dichos compuestos y 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 tumorigénicas 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.

[0441] En otro caso más, un procedimiento incluye poner en contacto, directa o indirectamente, células tumorigénicas 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 tumorigénicas 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 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.

[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 (presiembra) 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 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)).

[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 (Adimab, LLC), bibliotecas de ARNip y vectores de transfección adenovirales.

X. Preparaciones farmacéuticas y usos terapéuticos

A. Formulaciones y vías de administración

[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 deseé utilizando técnicas reconocidas en la técnica. En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas de la invención se pueden administrar puras o con una cantidad 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, 20^a ed. (2003); Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7^a ed., Lippencott Williams y Wilkins (2004); Kibbe y col., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3^a ed., 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 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.

15 **[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 20^a Ed. Mack Publishing (2000). Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los 20 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, polí(láctido) sustituido con hexilo, aceite de sésamo, o esteres 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, 25 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 30 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, 35 intracardíaca, 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.

40 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 45 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 50 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 55 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 60 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 65 200, 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.

5 Según las enseñanzas en el presente documento, se apreciará que las dosis mencionadas anteriormente se pueden 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.

20 [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/m² a 800 mg/m², de 50 mg/m² a 500 mg/m² y en dosificaciones de 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m², 250 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m² o 450 mg/m².

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).

30 [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 35 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 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.

50 [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.
- 5 **[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 10 que comprenden casos preferidos, se puede observar sinergia.
- 15 **[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 20 al tratamiento con un agente anticanceroso, por ejemplo, en intervalos que varían entre minutos y semanas. El periodo 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 25 varios meses (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) entre la administración del modulador y el agente anticanceroso.
- 30 **[0461]** La terapia de combinación se puede administrar una vez, dos veces o al menos durante un periodo 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 35 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.
- 40 **[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 45 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.
- 50 **[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 55 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 periodo 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 60 para reducir el potencial de recidiva de la enfermedad. Además, dichos tratamientos se podrían prolongar durante un 65 periodo de tiempo más largo.

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 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, 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, α-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; DNase 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, criptofincinas, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, una sarcodictina, espongistatina, mostazas 65 nitrogenadas, antibióticos, antibióticos enodiínicos, dinemicina, bisfosfonatos, esperamicina, cromóforos de

antibióticos enodiínicos cromoproteicos, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina ADRIAMYCIN®, epirrubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, 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 frolínico, aceglatona, glucósido de aldosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisanreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, una epotilona, etoglúcidico, nitrato de galio, hidroxiurea, 10 lentinán, lonidainina, maitansinoides, mitoguazona, mitoxantrona, moidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilílico, 2-etilhidrazida, procarbazina, complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR), razoxano; rizoxina; sifofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2, 2', 2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido («Ara-C»); ciclofosfamida; 15 tiotepa; taxoides, cloranbucilo; gemcitabina GEMZAR®; 6-tioguanina; mercaptoperina; 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 aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, 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, arctumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, 35 daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecromeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, fiquitumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, moxatumomab, 40 narnatumab, naptumomab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomabn, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitomab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucofuzumab, 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, gentuzumab ozogamicin, alemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, tositumomab, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, ofatumumab, 50 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, 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 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, 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.

15

[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 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 cromófobas, 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, 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 (neuroblastoma, 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.), 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, rhabdomisarcoma, sarcomas, cáncer de piel, sarcomas de los tejidos blandos, 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, 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 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.

50

[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 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 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 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

5 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 genético = 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.

10

[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 genotípicamente imitan, se asemejan o exhiben rasgos comunes respecto a los tumores neuroendocrinos canónicos. Los tumores pseudoneuroendocrinos o tumores con características neuroendocrinas son 15 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 oncocénico. 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 20 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).

25

[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 30 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 35 puede utilizar para tratar a un sujeto que padece un tumor que es NSE⁺ o CD56⁺ o PGP9.5⁺ o ASCL1⁺ o SYP⁺ o CHGA⁺ 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 inmunoblastico 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 45 angioinmunoblastica, linfocítico pequeño, folicular, difuso de células grandes, difuso de células pequeñas escindidas, linfoblastoma inmunoblastico 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, Gaidano y col., «Lymphomas», IN CANCER: PRINCIPLES & PRACTICE OF ONCOLOGY, Vol. 2: 2131-2145 (DeVita y col., eds., 5^a ed. 1997). Debería 50 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 55 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.

60 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 65 anticuerpo anti-SEZ6 con o sin uno o más agentes adicionales. Para otros casos, la dosis unitaria se suministra en

una jeringa desecharable 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, 5 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 15 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 20 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 25 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 30 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.

35 [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 40 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 45 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 50 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 55 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.

60 [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 65 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 descriptos 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*, 6^a ed., W.B. Saunders Company (2010); Sambrook J. & Russell D. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3^a 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. Gunnersen JM et al. (2007). Sez-6 proteins affect dendritic arborization patterns and excitability of cortical pyramidal neurons. *Neuron.* 56:621-39. PMID: 18031681.
 4. Gunnersen 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 10 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 químicos, 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 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 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: 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.
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.
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.
33. El procedimiento del punto 32, donde el anticuerpo monoclonal se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos químéricos, 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: 60 105, 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.
- 65 35. El procedimiento del punto 34, donde dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo humanizado.

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 seleccionadas del grupo que consiste en células CD44⁺, CD324⁺ y CD133⁺.
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 5 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 tratar o diagnosticar el trastorno asociado con SEZ6.
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 5 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.
- 10 112. 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 15 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, 20 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, SC17121, 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 epítopo asociado con el Dominio Sushi 1 de SEZ6.
- 25 118. 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.
- 30 121. 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 epítopo 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 35 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.
- 40 129. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítopo 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.
- 45 132. 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 epítopo 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 50 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.
- 55 140. El modulador de SEZ6 del punto 139, que comprende además un conector.
141. Un modulador de SEZ6 aislado que se une a un epítopo 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 60 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 epítopo asociado con el Dominio CUB 1 de SEZ6.
- 65 148. 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 epítopo 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 epítopo 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,
 - 30 30 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, SC17121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.
 167. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de fórmula M-[L-D]ⁿ 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
- 45 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,
- 50 50 SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.
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
- 55 peptidilo.
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
- 65 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,

5 SC17.91, SC17.93, SC17.95, SC17.97, SC17.99, SC17.102, SC17.114, SC17.115, SC17.120, SC17121, 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]ⁿ

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

a) M comprende un modulador de SEZ6;

b) L comprende un conector opcional;

15 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 20 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,

25 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, SC17121, SC17.122, SC17.140, SC17.151, SC17.156, SC17.161, SC17.166, SC17.187, SC17.191, SC17.193, SC17.199 y SC17.200.

30 183. 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.

35 186. 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.

40 189. 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 compite 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,

45 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,

50 SC17.120, SC17121, 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 epítopo de la proteína SEZ6 que comprende los aminoácidos Q12, P14, I16, E17 y E18 (SEQ ID NO: 401).

55 193. Un modulador de SEZ6 que se une a un epítopo 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 epítopo 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

60 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 genético = ENO2), CD56/NCAM1, y sinaptotifisina. 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 pasos 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 pasos 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 pasos obtenida directamente a partir de un tumor del paciente y p# indica el número de veces que se ha realizado un paso 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 pasos 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 mínimos de pasos simplifica la experimentación *in vivo* y proporciona resultados fácilmente verificables. Además, los tumores NTX de los primeros pasos 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 micromatrizes. 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 mm³, 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 subpopulaciones 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 transcríto e incluye la amplificación de tanto el ARNm como el ADNc trascrito 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 transcríto 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 transcríto de ARNm en cuatro poblaciones de cáncer de pulmón con características neuroendocrinas (LU73, LU64, LU86 y LU95) en comparación con una expresión del transcríto 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

60 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 micromatricial 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 SCLC 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 Noten: 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).

5

[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

15

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).

25

[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 transcripto 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 2 anteriormente. La FIG. 8A muestra la expresión de SEZ6 en comparación con la expresión media en tejidos normales y está normalizada respecto a la expresión del gen de control endógeno ALAS1. La expresión génica de SEZ6 es 10.000.000 de veces superior en poblaciones de NTX neuroendocrino en comparación con los tejidos normales. Cinco de las líneas de NTX SCLC mostradas en la FIG. 8A son muestras de ARNm extraídas directamente de biopsias primarias (p0). La expresión de SEZ6 en estos tumores sin pases demuestra que la expresión de SEZ6 no es un artefacto que se obtenga como resultado de desarrollar tumores humanos en ratones. En la FIG. 8A también se representan tres subtipos de NSCLC: LU25 es un carcinoma de células fusiformes, LU50 es un carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC) y LU85 es un carcinoma de células escamosas (SCC). KDY66 y OV26, que representan un tumor de riñón y ovario, respectivamente, se agruparon en la micromatriz junto con los tumores SCLC y LCNEC (FIG. 7A), lo cual sugiere que también presentan características neuroendocrinas.

[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» representan 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 5 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 15 384 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 20 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 β-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 25 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 30 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 35 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.

35

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 45 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 50 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.

55 [0523] Con el fin de generar moduladores inmunorreactivos o inmuunoespecíficos 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 60 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 65 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 5 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 epítopo de 9-histidina (SEQ ID NO: 400).

[0525] El vector de expresión dirigido por CMV permite una expresión transitoria de nivel elevado en células 10 HEK-293T y/o CHO-S. Los cultivos adherentes o en suspensión de células HEK-293T, o células CHO-S en suspensión se transfecaron 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 15 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 20 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 epítopo 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 25 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 30 como se ha descrito anteriormente para SEZ6 humana recombinante. Se transdijeron 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 35 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 epítópico 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.

40

SEZ6 de rata

[0528] Para generar y desarrollar todos los materiales moleculares y celulares necesarios en la presente 45 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 50 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 55 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 cónigos de secuenciación aleatoria (shotgun) del genoma completo en la base de datos del NCBI. A 60 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 65 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 químéricos 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 epítópico 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 epítópico de 9-histidina (SEQ ID NO: 400). De 25 forma similar, se diseñaron genes de fusión químéricos 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 epítopo 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 transfecaron 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 55 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 pocos (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. Despues 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 despues 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. Despues del desarrollo, se añadió un volumen equivalente de H₂SO₄ 2 N para detener el desarrollo del sustrato y las placas se analizaron con un espectrofotómetro para una DO 450.

10

[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 (228,9x10⁶ 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-mercaptopetanol 50 µM, y despues 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 CO₂ 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 despues 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-mercaptopetanol 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. Despues, 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 tambien se criaron 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, 50x10⁴ 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 despues 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. Despues 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⁺ GFP⁺ 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.

65

[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

10 **[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 15 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.

20 **[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 25 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.

30 **[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_H 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_H 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 V_K 35 diseñados para amplificar cada una de las familias V_K 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_H y V_L se amplificaron a partir de 100 ng de ARN total utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

40 **[0546]** Se realizaron ocho reacciones RT-PCR en total para cada hibridoma: cuatro para la cadena ligera V_K y cuatro para la cadena pesada V_{γ} (y1). 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 «dificiles» (por ejemplo, ricas en GC). Se prepararon mezclas de reacción que incluían 3 µl de ARN, 0,5 de 45 100 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 térmico 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 50 durante 30 segundos, 72 °C durante un minuto). Posteriormente, se realizó una incubación final a 72 °C durante 10 minutos.

55 **[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 secuencian 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 germinal conocidas de las regiones V y J de Ig utilizando V-BASE2 (Retter y col., anteriormente) y mediante 60 el alineamiento de los genes de V_H y V_L 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 5 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, 10 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, hSC17.161 y hSC17.200). Cabe 15 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 20 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.

25 **[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. 30 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 35 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 40 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 químicos 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 50 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, 55 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 Plc.) 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 60 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_H y V_L 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 entrampado 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.

- [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).

- [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 pesada aceptoras 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 %).

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 10 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.

[0561] Más particularmente, un procedimiento compatible de producción de anticuerpos comprendió la 15 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 Xhol (para la 20 cadena pesada) y XmaI y DralII (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 25 ampicilina (100 µg/ml). El fragmento AgeI-EcoRI de la región V_H se insertó después en los mismos sitios del vector de expresión pEE6.4HulgG1 mientras que el inserto de VK XmaI-DralII sintético se clonó en los sitios XmaI-DralII del vector de expresión pEE12.4Hu-Kappa respectivo.

[0562] Se generaron células que producían el anticuerpo seleccionado por transfección de células HEK 293 30 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 estreptomicina, 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 40 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 químicos 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 50 caracterizaron una serie de moduladores de anticuerpo según su afinidad, clasificación en secciones y reactividad

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 $K_{\text{desociación}}$ 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 5 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 10 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 15 instrucciones del fabricante con el fin de confirmar que los moduladores de tipo anticuerpo SC17 seleccionados se pueden asociar de forma inmunoespecífica 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 20 (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 1×10^5 células por pocillo de Neuro2a, RIN-5mF o levadura que presentaba 25 células con SEZ6 de cinomolgo durante 30 minutos con 50 µl de tampón de PBS (2 % de FCS) con 5 µg/ml de anticuerpo. Las células se lavaron dos veces con el mismo tampón y a continuación se incubaron con 50 µl 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 30 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 35 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 40 afinidad y las constantes cinéticas $K_{\text{asociación}}$ y $K_{\text{desociación}}$ 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 45 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 µg/ml en PBS durante una noche. Tras lavar con PBS que contenía un 0,05 % (v/v) de Tween 50 (PBST), los pocillos se bloquearon con un 2 % (p/v) de BSA en PBS (PBSA), 100 µl/pocillo, durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió el anticuerpo con una concentración de 1 µg/ml en 100 µl de PBSA durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras lavar con PBST, se añadieron 100 µl/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 µl/pocillo de una solución del sustrato TMB (Thermo Scientific 55 34028) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después del desarrollo, se añadió un volumen equivalente de H₂SO₄ 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 60 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 65 humanizadas (con injertos de CDR) se compararon con anticuerpos químéricos «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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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.

25

Ejemplo 10

Mapeo de los epítopos de los moduladores de SEZ6

[0572] Para caracterizar los epítopos con los que se asocian o unen los moduladores de anticuerpo de SEZ6 descritos, se realizó un mapeo de los epítopos a nivel de dominios utilizando una modificación del protocolo descrito por Cochran y col. (J Immunol Methods. 287 (1-2):147-158 (2004))
30). 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.

35

[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 817-40 878), 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 45 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 50 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 55 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 químéricos, 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.

60

[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).

65

[0576] Los epítopos 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 epítopo 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 epítopos a nivel de dominios para los anticuerpos evaluados. Los anticuerpos que se unen a un epítopo 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, <u>SC17.7†*</u> , 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)	<u>SC17.24</u> , SC17.49, SC17.104, SC17.144, SC17.149, SC17.168, SC17. SC176, SC17.198
N3 (aa 170-335)	<u>SC17.26†</u> , <u>SC17.42</u> , 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†, SC17.28†, 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, <u>SC17.19†</u> , 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 epítopos refinado para anticuerpos seleccionados con el fin de determinar los aminoácidos específicos a los cuales se unían. Los anticuerpos que se unieron a un epítopo 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 epítopos 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 10¹¹ 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 10¹¹ 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 5 utilizando el vector NTI (Life Technologies) frente a la secuencia peptídica del ECD del antígeno para determinar el epítopo de unión.

[0580] Los anticuerpos que se unieron a un epítopo 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 10 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 aminoácida 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 15 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 epítopo o a una mutación que provocaba un plegamiento inadecuado. Las mutaciones donde intervenían cisteína, prolína 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 25 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 epítopo. 30 También se construyeron modelos de homología de dominios aislados utilizando MODELLER para confirmar que los residuos identificados se encontraban en el epítopo: 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 epítopo de unión. En la tabla 4 se muestra un resumen de los anticuerpos con sus 35 epítopos.

TABLA 4

Clon de anticuerpo	Epítopo	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 epítopos 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 epítopos 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 45 cruzada con el ECD de SEZ6 de chinomolgo 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 epítopo 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 55 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 (remítase 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. Despues 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 transcripto 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 bicinchonírico (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 conjuguó 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 tumorigenidad, se realizaron ensayos de secuenciación del transcriptoma completo, citometría de flujo y tumorigenidad, 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 tumorigenidad. 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 FACS Aria™ (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⁺SEZ6⁻. Las subpoblaciones enriquecidas en los diferentes marcadores se trasplantaron posteriormente en ratones hembra 5 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⁺H2kD⁻ del tumor original y posibles células tumorígenicas 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.

15 **[0599]** Significativamente, los datos de la FIG. 14 muestran que la tumorigenidad 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 tumorígenas 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 20 el fenotipo CD324⁺SEZ6⁻ contienen en general la gran mayoría de capacidad tumorigénica y sugieren que SEZ6 podría proporcionar una diana terapéutica eficaz para la modulación de células tumorígenicas.

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 30 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 35 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.

40 **[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 45 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 50 de SEZ6 evaluados mediaron la destrucción de células HEK-293T de un modo dependiente de la concentración. Los controles de isótipos (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 55 SEZ6 se une a la superficie celular, sin que sea necesaria la dimerización o reticulación adicional.

Ejemplo 15

60 **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.

65

[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 CO₂/5 % de O₂, 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. Despues de siete 5 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 10 (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.

15 [0607] 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.

20 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 25 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 30 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 35 conectores para fabricar las combinaciones de fármaco-conector seleccionadas, cada unidad conectora comprendía un resto maleimido terminal con un sulfidrilo 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.

40 [0610] 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. 45 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 (TFE) 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), 50 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 55 generó una serie de ADC (es decir, M-[L-D]_n) 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 60 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 CI50 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 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 inmunoespecífica 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 mm³, 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 mm³ 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.

50

Ejemplo 19**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 mm³ o los ratones enfermaron.

[0621] Estos resultados demuestran la sorprendente aplicabilidad de una diversidad de moduladores de SEZ6
5 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	ggcgtagcca	ggcgctggcc	gtggtgctga	ttctgtcagg	cgctggggca	60
ggcagggcg	gtgacggctg	cgcccccgat	ccctctaccc	ggccgggaccc	ggctctgacc	120
ccgcggccaa	gccccaccaa	gccccccgcc	cgtccccggc	ggtcccagcc	cagggcgccg	180
ccgcaaccag	caccatgcgc	ccggtagccc	tgtgtctct	gcccccgctg	ctggcgatcc	240
tggctcacgg	actctctta	gaggccccaa	ccgtggggaa	aggacaagcc	ccaggcatcg	300
aggagacaga	tggcgagctg	acagcagccc	ccacacctga	gcagccagaa	cgaggcgatcc	360
actttgtcac	aacagcccc	accttgaagc	tgtcaacca	ccaccccgctg	cttgaggaat	420
tcctacaaga	ggggctggaa	aaggagatg	aggagctgag	gccagcactg	ccctccagc	480
ctgacccacc	tgcacccttc	accccaagtc	ccctcccccg	cctggccaac	caggacagcc	540
gcctgtctt	taccagcccc	actccagcca	tggctgcggt	acccactcg	ccccagtccca	600
aggagggacc	ctggagtcgg	gagtcagagt	ccctatgtct	tcaaatcaca	gtccccctac	660
ctccagggcc	cagcatggca	gtgccccaccc	taggcccagg	ggagatagcc	agcactacac	720
cccccagcag	agcctggaca	ccaaacccaag	agggtctgg	agacatggga	aggccgtggg	780
ttgcagaggt	tgtgtccca	ggcgcaaggga	tcgggatcca	ggggaccatc	acctcctcca	840
cagttcagg	agatgtatgag	gagaccacca	ctaccaccac	catcatcacc	accaccatca	900
ccacagtcca	gacaccaggc	cattgtatgt	ggaatttctc	aggcccagag	ggctctctgg	960
actccccctac	agacctcagc	tcccccaactg	atgttggcct	ggactgcttc	ttctacatct	1020
ctgtctaccc	tggctatggc	gtggaaatca	aggtccagaa	tatcagcctc	cgggaagggg	1080
agacagtgac	tgtggaaggc	ctgggggggc	ctgacccact	gccccctggcc	aaccagtctt	1140
tcctgtcg	gggccaagtc	atccgcagcc	ccacccacca	agcggccctg	aggttccaga	1200

ES 2 741 936 T3

gcctcccgcc accggctggc cctggcacct tccattcca ttaccaagcc tatccctga	1260
gctgccactt tccccgtcg tccatgtcg ccagttatg gagatgtgac tgtcaccagg ctccacccag	1320
ggggtagtgc ccgttccat tgtgccactg gctaccagct gaagggcgcc aggcattca	1380
cctgtctcaa tgccacccag ccctctggg attcaaagga gcccgctgc atcgctgctt	1440
goggcggagt gatccgcaat gccaccaccc gcccgcattgt ctctccaggc ttccgggca	1500
actacagcaa caacccatcc tgtcaactggc tgcttgaggc tcctgaggc cagccgtac	1560
acctgcactt tgagaagtt tccctggcagg agatgtgac caggctcatc attcgcaatg	1620
gggacaacgt ggaggccca ccagtgtatg attccatgaa ggtggaaatac ctgcccattg	1680
agggcctgct cagctctggc aaacacttct ttgttgagct cagttactgac agcagcgggg	1740
cagctgcagg catggccctg cgctatgagg ccttccagca gggccatgc tatgagccct	1800
ttgtcaata cggtaacttc agcagcagca cacccaccta ccctgtgggt accactgtgg	1860
agttcagctg cgaccctggc tacaccctgg agcagggttc catcatcatc gagttgtttg	1920
accccccacga cccccagttg aatgagacag agccagccctg ccgagccgtg tgcagcgggg	1980
agatcacaga ctcggctggc gtggtaactct ctcccaactg gccagagccc tacggctgtg	2040
ggcaggattt tatctgggt gtgcattgtgg aagaggacaa ggcattcatg ctggacatcc	2100
gagtgctgcg cataggccct ggtgtatgtc ttacccatcta tgcgtggat gacctgacgg	2160
cccggttct gggccatgtac tcagggccccc gtagccactt caagctctt acctccatgg	2220
ctgtatgtcac cattcaggatc cagtcggacc cccggaccc agtgcgtggc taccaggcagg	2280
gtttcgatcat ccacttctt gaggtggccc gcaatgacac atgtccggag ctgcctgaga	2340
tccccaatgg ctggaagagc ccatcgcagc ctgagctagt gcacggcacc gtggctactt	2400
accagtgcata ccctggctac caggtgtgg gatccagttgt ctcatgtgc cagttggacc	2460
taacttggag tgaggacctg ccctcatgccc agagggtgac ttccctgcccac gatccctggag	2520
atgtggagca cagccgacgc ctcatatcca gccccaaatg tccctgtggg gccaccgtgc	2580
aatatatctg tgaccagggt tttgtctga tggcagctc catccatcacc tgccatgatc	2640
gcccaggctgg cagccccaaag tggagtgacc gggccctaa atgtctcctg gaacagctca	2700
agccatgcac tggctcact gcccctgaga atgggtggccg aagtccctgag aagcagctac	2760
acccagcagg ggcaccatc cacttctcggt gtggccctgg ctatgtgcgt aaggccagg	2820
ccagcatcaa gtgtgtgcct gggcccccct cgcattggag tgaccccccac cccatctgt	2880
gggctgcctc tctggatggg ttctacaaca gtcgcagccct ggatgttgc aaggcacctg	2940
ctgcctccag caccctggat gctgcccaca ttgcagctgc catcttcttgc ccactgggg	3000
cgatgggtttt gttggtagga ggtgtataact tctacttctc caggctccag ggaaaaagct	3060

ES 2 741 936 T3

ccctgcagct	cccccccccc	cgcggggccc	catacaaccg	cattaccata	gagtcagcgt	3120
ttgacaatcc	aacttacgag	actggatctc	tttccttgc	aggagacgag	agaatatgaa	3180
gtctccatct	aggtgggggc	agtcttaggga	agtcaactca	gacttgacc	acagtcacgc	3240
agcaaggctc	cttgcttct	gctgtccctc	cacctcctgt	atataccacc	taggaggaga	3300
tgccaccaag	ccctcaagaa	gttgtgcct	tcccccgcctg	cgatgccac	catggcctat	3360
tttcttggtg	tcattgccc	cttggggccc	ttcattgggc	ccatgtcagg	gggcacatctac	3420
ctgtggaaag	aacatagctg	gagcacaaggc	atcaacagcc	agcatctga	gcctctcat	3480
gccctggacc	agcctggAAC	acactagcag	agcaggagta	ccttctcca	catgaccacc	3540
atccccccct	ggcatggcaa	cctgcagcag	gattaacttg	accatggtgg	gaactgcacc	3600
agggtactcc	tcacagcgca	tcaccaatgg	ccaaaactcc	tctcaacgg	gacctctggg	3660
tagtcttggc	atgccaacat	cagccttgg	ggaggtctct	agttctctaa	agttctggac	3720
agttctgcct	cctgcctgt	cccagtggag	gcagtaattc	taggatcc	taaggggttc	3780
agggggaccc	taccccccacc	tcaggttggg	cttccctggg	cactcatgt	ccacaccaaa	3840
gcaggacacg	ccatTTTCCA	ctgaccaccc	tataccctga	ggaaaggggag	actttctcc	3900
gatgtttatt	tagctgttgc	aaacatcttc	accctaata	tccctctcc	aattccagcc	3960
acttgcagg	ctctcttctt	gaccactgtg	ttatggata	aggggaggggg	gtggcata	4020
tctggagagg	agcagaggc	caaggaccca	ggaatttggc	atggaacagg	tggtaggaga	4080
gccccaggg	gacgcccagg	agctggctga	aagccactt	gtacatgtaa	tgtattat	4140
gggtcttggg	ctccagccag	agaacaatct	tttatttctg	ttgtttcctt	attaaaatgg	4200
tgttttttgg	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	4249

<210> 2

<211> 4234

5 <212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2

gatccccggc	gccgtcgcca	ggcgctggcc	gtggtgctga	ttctgtcagg	cgctggcgcc	60
ggcagcggcg	gtgacggctg	cggccccgct	ccctctaccc	ggccggaccc	ggctctgccc	120
ccgcgcccaa	gccccaccaa	gccccccgcc	ctccccggcc	ggtcccagcc	caggggcgagg	180
ccgcaaccag	caccatgcgc	ccggtagccc	tgtgtctact	gcctctgt	ctggcgctcc	240
tggctcacgg	actctcttta	gaggccccaa	ccgtggggaa	aggacaagcc	ccaggcatcg	300
aggagacaga	tggcgagctg	acagcagccc	ccacacctga	gcagccagaa	cgaggcgctcc	360
actttgtcac	aacagcccc	accttgaagc	tgtcaacca	ccacccgtg	cttgaggaat	420
10 tcctacaaga	ggggctggaa	aaggagatg	aggagctgag	gccagcactg	cccttccagc	480

ES 2 741 936 T3

ctgaccacc	tgcaccccttc	acccaagtc	ccctccccg	cctggccaac	caggacagcc	540
gcctgttctt	taccagcccc	actccagcca	tggctcggt	acccactcag	ccccagtcca	600
aggagggacc	ctggagtccg	gagtcagagt	cccstatgt	tcgaatcaca	gtccccctac	660
ctccagggcc	cagcatggca	gtgcccaccc	taggcccagg	ggagatagcc	agcactacac	720
cccccagcag	agcctggaca	ccaacccaag	agggtcctgg	agacatggg	aggccgtggg	780
ttgcagaggt	tgtgtccag	ggcgcaggga	tcgggatcca	ggggaccatc	accccttcca	840
cagttcagg	agatgtatgg	gagaccacca	ctaccaccac	catcatcacc	accaccatca	900
ccacagtcca	gacaccaggc	cctttagtct	ggaatttctc	aggcccagag	ggctctctgg	960
actccccctac	agacccatcgc	tccccactg	atgttggact	ggactgcttc	ttctacatct	1020
ctgtctaccc	tggctatggc	gtggaaatca	aggtccagaa	tatcagccctc	cgggaagggg	1080
agacagtgac	tgtggaaaggc	ctgggggggc	ctgacccact	gcctctggcc	aaccagtctt	1140
tcctgctcgc	gggccaagtc	atccgcagcc	ccacccacca	agcggccctg	aggttccaga	1200
gcctcccgcc	accggctggc	cctggcacct	tccatttcca	ttaccaagcc	tatctcctga	1260
gctgccactt	tccccgtcg	ccagcttatg	gagatgtgac	tgtcaccagc	ctccacccag	1320
ggggtagtgc	ccgcttccat	tgtgccactg	gctaccagot	gaagggcgcc	aggcatctca	1380
cctgtctcaa	tgccaccagg	cccttctggg	attcaaagg	gcccgtctgc	atcgctgttt	1440
gcggcggagt	gatccgcaat	gccaccacgg	gccgcacgt	ctctccaggc	ttccccggca	1500
actacagcaa	caacctcacc	tgtcaactggc	tgcttgaggc	tcctgagggc	cagcggctac	1560
acctgcactt	tgagaaggtt	tccctggcag	aggatgtatg	caggctcata	attcgcaatg	1620
gggacaacgt	ggaggcccc	ccagtgtatg	attccatatg	ggtgaaatac	ctgcccattg	1680
agggcctgct	cagctctggc	aaacacttct	tttgtgagct	cagtactgac	agcagcgggg	1740
cagctgcagg	catggccctg	cgctatgagg	ccttccagca	ggccattgc	tatgagccct	1800
ttgtcaaata	cggtaacttc	agcagcagca	cacccaccta	ccctgtgggt	accactgtgg	1860
agttcagctg	cgaccctggc	tacaccctgg	agcagggctc	catcatcata	gagtgtgttg	1920
accccccacga	cccccagtgg	aatgagacag	agccagccctg	ccgagccgtg	tgcagcgggg	1980
agatcacaga	ctcggctggc	gtggtactct	ctcccaactg	gccagagccc	tacggctgtg	2040
ggcaggattg	tatctgggtt	gtgcatgtgg	aaggagacaa	gcccacatg	ctggacatcc	2100
gagtgctgcg	cataggccct	ggtgatgtgc	ttaccttata	tgtggggat	gacctgacgg	2160
cccggttct	ggcccgatc	tcagggcccc	gtagccactt	caagctctt	acccatgg	2220
ctgatgtcac	cattcagttc	cagtcggacc	ccgggaccc	agtgctggc	taccagcagg	2280
gtttcgat	ccacttcttt	gaggtgcccc	gcaatgacac	atgtccggag	ctgcctgaga	2340
tcccaatgg	ctgaaagagc	ccatcgacgc	ctgagctagt	gcacggcacc	gtggctactt	2400

accagtgcta ccctggctac caggttgtt gatccagtgt cctcatgtgc cagtggacc	2460
taacttgtag tgaggacctg ccctcatgcc agagggtgac ttccctccac gatcctggag	2520
atgtggagca cagccgacgc ctcatatcca gccccaaatt tcccgtgggg gccaccgtgc	2580
aatatatctg tgaccagggt tttgtctga tggcagctc catcctcacc tgccatgtac	2640
gccaggctgg cagccccaaag tggagtgacc gggccctaa atgtctctg gaacagctca	2700
agccatgcca tggctcagt gccccgtgaga atgggtccccg aagtcctgag aagcagctac	2760
acccagcagg ggccaccatc cacttctcg gtccccctgg ctatgtgt aaggccagg	2820
ccagcatcaa gtgtgtgcct gggcacccct cgcattggag tgacccccc cccatctgta	2880
gggctgcctc tctggatggg ttctacaaca gtcgcagcct ggatgttgc aaggcacctg	2940
ctgcctccag caccctggat gctgcccaca ttgcagctgc catcttcttgc ccactgggtt	3000
cgatgggttt gttggtagga ggtgtataact tctacttctc caggctccag ggaaaaagct	3060
ccctgcagct gcccccccc cgcggccgc cctacaaccg cattaccata gagtcagcgt	3120
ttgacaatcc aacttacgag actggagaga cgagagaata tgaagtctcc atctaggtgg	3180
gggcagtcta gggaaagtcaa ctcagacttgc caccacagtc cagcagcaag gtccttgct	3240
tctgtgtc cttccaccc tcgtatatac cacctaggag gagatgccac caagccctca	3300
agaagttgtg ccctccccg cctgcgtgc ccaccatggc ctattttttggtgcatttgc	3360
cccaacttggg gcccatttgc gggccatgt cagggggcat ctacctgtgg gaagaacata	3420
gctggagcac aagcatcaac agccagcatc ctgagcctcc tcatgcctg gaccagcctg	3480
gaacacacta gcagagcagg agtaccttgc tccacatgac caccatcccccc ccctggcatg	3540
gcaacctgca gcaggattaa cttgaccatg gtgggaaactg caccaggta ctcctcacag	3600
cgcacatcacc aatggccaaa actccctctca acgggtaccc ctgggttagtc ctggcatgcc	3660
aacatcagcc tcttgggagg tctctagttc tctaaagtgc tggacagttc tgcctctgc	3720
cctgtcccag tggaggcagt aattcttagga gatcctaagg gtttcagggg gaccctaccc	3780
ccacctcagg ttgggcttcc ctggcactc atgtccaca ccaaagcagg acacgccatt	3840
ttccactgac caccctatac cctgaggaaa gggagactt cctccatgtt ttatttagct	3900
gttgcaaaaca tcttcaccc aatagtcctt cctccaaattc cagccacttgc tcaggtctc	3960
ctcttgacca ctgtgttatg ggataagggg aggggggtggg catattctgg agaggagcag	4020
aggtccaagg acccaggaat ttggcatgga acaggtggta ggagagcccc agggagacgc	4080
ccaggagctg gctgaaagcc actttgtaca tgtaatgtat tatatgggtt ctggctcca	4140
gccagagaac aatcttttat ttctgttgc ttcttattaa aatgggtttt ttggaaaaaaa	4200
aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa 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 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 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
545 550 555 560

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

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 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 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
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		
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

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

<210> 5
<211> 2925
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 5

ctgagcctgg	aggccccaac	cgtggggaaa	ggacaagccc	caggcatacg	ggagacagat	60
ggcgagctga	cagcagcccc	cacacctgag	cagccagaac	gaggcgtcca	ctttgtcaca	120
acagccccca	ccttgaagct	gctcaaccac	cacccgctgc	ttgaggaatt	cctacaagag	180
gggctggaaa	agggagatga	ggagttgagg	ccagcactgc	cttccagcc	tgacccacct	240
gcacccttca	ccccaaagtcc	cctccccgc	ctggccaacc	aggacagccg	ccctgtcttt	300
accagccccca	ctccagccat	ggctgcggta	cccactcagc	cccagtccaa	ggagggaccc	360
tggagtccgg	agtcagagtc	ccctatgctt	cgaatcacag	ctccccatacc	tccaggggccc	420
agcatggcag	tgcccacccct	aggcccaggg	gagatagcca	gcactacacc	ccccagcaga	480
gcctggacac	caacccaaga	gggtcctgga	gacatggaa	ggccgtgggt	tgcagaggtt	540
gtgtcccagg	gwgccccggat	cgggatccag	gggaccatca	cctccatccac	agttcagga	600
gatgtatgagg	agaccaccac	taccaccacc	atcatcacca	ccaccatcac	cacagtccag	660
acaccaggcc	ctttagctg	gaattctca	ggcccagagg	gtctctgg	ctccccatca	720
gacctcagct	ccccactga	tgttggcctg	gactgcttct	tctacatctc	tgttacccct	780
ggctatggcg	tggaaatcaa	ggtccagaat	atcagcctcc	gggaaggggg	gacagtgact	840
gtggaaaggcc	tggggggggcc	cgaccactg	cccctggcca	accagtcttt	cctgtcgccg	900
ggccaagtca	tccgcagccc	cacccaccaa	ggggccctga	ggttccagag	cctccccgca	960
ccggctggcc	ctggcacctt	ccattccat	taccaagcct	atctctgag	ctgccacttt	1020
ccccgtcg	cagtttatgg	agatgtgact	gtcaccagcc	tccaccagg	ggtagtgcc	1080
cgttccatt	gtgccactgg	ctaccagctg	aagggcgcca	ggcatctcac	ctgtctcaat	1140
gccacccagc	cattctggga	ttcaaaggag	cccgctcgca	tgcgtgtttg	cgccggagtg	1200
atccgcaatg	ccaccaccgg	ccgcacatcg	tctccaggct	tcccgccaa	ctacagcaac	1260
aacctcacct	gtcactggct	gtttgaggct	cctgaggggcc	agcggctaca	cctgcacttt	1320

ES 2 741 936 T3

gagaaggttt	ccctggcaga	ggatgatgac	aggctcatca	ttcgcaatgg	ggacaacgtg	1380
gaggccccac	cagtgtatga	ttccttatgag	gtggaaatacc	tgcattatga	gggcctgctc	1440
agctctggca	aacacttctt	tgttgagctc	agtactgaca	gcagcggggc	agctgcaggc	1500
atggccctgc	gctatgagggc	cttccagcag	ggccattgct	atgagccctt	tgtcaaatac	1560
ggtaacttca	gcagcagcac	accacacctac	cctgtggta	ccactgtgga	gttcagctgc	1620
gaccctggct	acaccctgga	gcagggctcc	atcatcatcg	agtgtgttga	cccccacgac	1680
cccccaactgga	atgagacaga	gccagcctgc	cgagccgtgt	gcagcggggc	gatcacagac	1740
tccggctggcg	tggtaactctc	tcccaactgg	ccagagccct	acggtcgtgg	gcaggattgt	1800
atctggggtg	tgcattgtgga	agaggacaag	ccatcatgc	tggacatccg	agtgtgcgc	1860
ataggccctg	gtgatgtgt	tacttctat	gatggggatg	acctgacggc	ccggggttctg	1920
ggcccaact	cagggccccg	tagccacttc	aagctcttta	cctccatggc	tgtgtcacc	1980
attcgttcc	agtcggaccc	cgggacactca	gtgctggct	accagcaggg	cttcgtcatc	2040
cacttctttg	aggtgccccg	caatgacaca	tgtccggagc	tgcctgagat	ccccaatggc	2100
tggaaagagcc	catcgacgccc	tgagcttagtg	cacggcaccg	tggtaactta	ccagtgtctac	2160
cctggctacc	aggttagtggg	atccagtgtc	ctcatgtgcc	agtgggaccc	aacttggagt	2220
gaggacctgc	cctcatgcca	gagggtgact	tcctgccacg	atcctggaga	tgtggagcac	2280
agccgacgccc	tcatatccag	ccccaaattt	ccctgtgggg	ccaccgtgca	atatatctgt	2340
gaccagggtt	ttgtgtgtat	gggcagctcc	atccctcacct	gccatgtatg	ccaggctggc	2400
agccccaaat	ggagtgacccg	ggccctaaa	tgtctctgg	aacagctcaa	gccatgccc	2460
ggtctcagt	ccccctgagaa	tggtgcccg	agtctgaga	agcagctaca	cccagcaggg	2520
gccaccatcc	acttctctgt	tgcctctggc	tatgtgtga	agggccaggc	cagcatcaag	2580
tgtgtgcctg	ggcacccctc	gcattggagt	gaccccccac	ccatctgtag	ggctgcctct	2640
ctggatgggt	tctacaacag	tgcacgcctg	gatgttgcca	aggcacctgc	tgcctccagc	2700
accctggatg	ctgcccacat	tgcagctgcc	atcttcttgc	cactggtggc	gatgggtttg	2760
ttggtaggag	gtgtataactt	ctacttctcc	aggctccagg	aaaaaaagctc	cctgcagctg	2820
cccccccccc	gcccccccc	ctacaaccgc	attaccatag	agtcagcggt	tgacaatcca	2880
acttacgaga	ctggatctct	ttccttgca	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
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 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

Leu Arg Glu Gly Glu Thr Val Thr Val Glu Gly Leu Gly Gly Pro Asp	260	265	270
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 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 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

agcggggcag ctgcaggcat ggccctgcgc tatgaggcct tccagcaggg ccattgctat	1620
gagccctttg tcaaatacgg taacttcage agcagcacac ccacacctacc ttgtggtacc	1680
actgtggagt tcagctgcga ccctggctac accctggagc agggctccat catcatcgag	1740
tgtgttggacc cccacgaccc ccagtggaat gagacagagc cagcctgccg agccgtgtgc	1800
agcggggaga tcacagactc ggctggcgtg gtactctctc ccaactggcc agagccctac	1860
ggtcgtgggc aggattgtat ctgggtgtg catgtggaaag aggacaagcg catcatgctg	1920
gacatccgag tgctgcgcattt aggccctggt gatgtgctta cttcttatga tggggatgac	1980
ctgacggccc gggttctggg ccagttactca gggccccgtt gocacttcaa gctcttacc	2040
tccatggctg atgtcaccat tcagttccag tggaccccg ggacctca gctgggctac	2100
cagcagggtc tcgtcatcca cttcttgag gtgccccgtt atgacacatg tccggagctg	2160
cctgagatcc ccaatggctg gaagagccca tcgcagccctg agcttagtgca cggcaccgtg	2220
gtcacttacc agtgcatacc tggctaccag gttagtggat ccagtgtctt catgtgccag	2280
tgggacctaa cttggagtga ggacctgccc tcatgccaga gggtgacttc ctgccacgat	2340
cctggagatg tggagcacag ccgacgcctc atatccagcc ccaagttcc cgtggggcc	2400
accgtgcaat atatctgtga ccagggtttt gtgctgatgg gcagctccat cctcacctgc	2460
catgatcgcc aggctggcag ccccaagtgg agtgaccggg cccctaaatg tctctggaa	2520
cagctcaagc catgccatgg tctcatgtcc cctgagaatg gtgccccgtt ttctgagaag	2580
cagctacacc cagcaggggc caccatccac ttctcggtgtg cccctggcta tgtgtgaag	2640
ggccaggcca gcatcaagtg tgtgcctggg caccctcgat attggagtga ccccccaccc	2700
atctgttaggg ctgcctctt ggtgggttc tacaacagtc gcagcctgga tggccaaag	2760
gcacctgctg cttccagcac cctggatgct gcccacctgg cggccacag atctgtcgag	2820
tgcccaccgt gcccagcac acctgtggca ggaccgtca ttttccttt ccccccaaaa	2880
cccaaggaca ccctcatgat ctccggacc cctgagggtca cgtgcgtgg ggtggacgtg	2940
agccacgaag accccgaggt ccagttcaac tggtaacgtgg acggcgtgga ggtgcataat	3000
gccaagacaa agccacggga ggagcagttc aacagcacgt tccgtgtgg cagcgtcctc	3060
accgttgtgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcataatg ctccaaacaaa	3120
ggcctcccg ccccatcgaa gaaaaccatc tccaaaacca aagggcagcc cggagaacca	3180
caggtgtaca ccctggccccc atccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	3240
tgcctggtca aaggcttcta ccccaagcgac atcgcgtgg agtgggagag caatggcag	3300
ccggagaaca actacaagac cacgcctccc atgctggact cccacggctc cttttccctc	3360
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	3420
gtgatgcattt aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gctctccct 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 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 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 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 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

ctctccctcag aggctccat cacggggaa ggtcatgccca cgggcattcag ggagacggat	60
gggggactga ccgcaggcccc tacacctgag cagtccatgccca gaggcgtcca cttegttacc	120
acagcccccta ccctcaagct gctcaaccac cacccttc tggagaatt tcttcaagag	180
gggctagaaa gagaggaagc gcccgcgcct gcactgcctt tccagccgga ctcacccata	240
cactttactc caagccccct ccccccgcctc accaaccagg acaaccgcgc cgtctttacc	300
agtccgactc cagccgtggc tgcagcaccc acccagcccc actccaggga gaaacccctgg	360
aacctagaat ccaaaccccc tgagctttct atcacatcg tccctccctcc agggccgagt	420
atggcagtgc ccacactgtc cccagaggac agacccagta ctacacccccc tagccaagca	480
tggactccaa ctcaggaggg tccctggagac atggacagac ctgggttcc agaggctatg	540
tctaagacca cagggcttgg tgcagggga accattgcca cctccacagc ttcaggggat	600
gacgaagaga ccactaccac catcattacc actactgtca ccacagttca gccaccaggc	660
ccctgttagct ggaatttctc aggcccagag ggctctctgg attcccccac ggccccccagc	720
tcaccctctg atgttggct ggactgtttc tactatatct ctgtctaccc tggatatgg	780
gtagagatca aggtggagaa catcagcattt caggaagggg agaccatcac cgtggaggc	840
ctggggggcc ccgatccact gcccttggt aaccagtctg tccctgtgag gggccaggc	900
atccgcagcc ccacccacca agcagccctg aggttccaga gcctcccgct acccgctgg	960
cctggcactt tccatttccg ctaccaagcc tatctccatg gctgccactt tccccgacgt	1020
ccagcgtatg gagatgtgac tgcaccagg ctccacccag gaggcagcgc ccacttccat	1080
tgtgccactg gctaccagct caagggtgcc aggttccatca cctgtctcaa tgccacccag	1140
ccctttggg attcccaaga gcctgtttgc attgtgtttt gtgggtggagt gattcggaat	1200
gccaccactg gcccattgt ctctccctggc ttccccggga actacagcaa caacccatcc	1260
tgccactgg tgccttagagc tccagagagc cagccgttc acctgcactt tgaaaaggc	1320
tccctggcag aagacgacga caggctcatc atccgcaatg gaaataacgt ggaggccccg	1380
ccggtgtacg actcctatga ggtggataac ctgcccattg agggcctgtc cagctctggc	1440
agacacttct tcgtggagtt cagtaactgac agcagtgggg cagctgcagg catggccctg	1500
cgttatgagg cttccagca aggacattgc tatgagccct ttgtcaaata cggcaacttc	1560
agcagcgtg caccgttca ccctgtgggt acaactgtgg agttcagctg tgaccctggc	1620
tacaccctgg agcagggctc catcatcatc gaatgcgtcg acctccacga cccccagtg	1680
aatgagacag agccagccctg ccgagccgtg tgcagcgggg agatcacaga ctctgcaggc	1740
gtggtgctct ctccaaactg gcccggccct tatggccgag ggcaggactg catctgggt	1800

ES 2 741 936 T3

gtgcatgtgg aggaggacaa ggcgcacatg ctggacatcc gagtgctgcg cataggctct	1860
ggggatgtac tgaccttcta cgatggggat gacctcacag cccgggtcct gggccaatac	1920
tcagggcccc gtggccactt caagctttt acctccatgg ccgatgtcac catccagttc	1980
cagtcagacc ctgggaccc ggcgcgtggg taccagcaag gatttgtcat ccacttctt	2040
gaggttcccc gcaacgacac atgtccagag ctacccgaga tccccaaacgg ctggaaagaac	2100
ccatcacagc ctgagctggt gcacggcacg gtggtcacct atcagtgcta ccctggttac	2160
caggtggtgg gatccagttat tctcatgtgc cagtggtggacc taagctggag tgaggacctg	2220
ccttcatgcc agagagtgac atcttgcatt gacccagggg atgtggagca cagccgacgc	2280
ctcatatatcca gccccaaagt tccctggga gcaactgtgc aatatgtctg tgaccagggt	2340
tttgtgctga cggggagtgcc catttcacc tgccatgatc ggcaagcagg cagtcccaag	2400
tggagtgaca gggccccc aa gtgtctttt gaacaattca agccgtgcca tggcctcagc	2460
gccccggaga atggtgcccc cagccctgag aagcggcttc acccagcagg ggccaccatc	2520
cacttctctt gtgccccctgg ttatgtgctg aagggccagg ccagcatcaa atgcgtgcct	2580
ggacacccctt cgcattggag tgacccacca cccatctgta gggctgcctc tctggatggg	2640
ttctacaacg gccgttagcct gnatgttgcc aaggcacctg cagcctccag tgccctggac	2700
gctgctcacc tggctgctgc catcttcata ccattggtgg ccatggtgtt gctggtggga	2760
ggagtgtacc tctattttc cagattccag gggaaaagtc ccctgcaact tccccgaact	2820
catcctcgcc cctataaccc catcacggta gagtcagcat ttgacaatcc aacttatgag	2880
actggatctc tttcccttgc 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

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
145 150 155 160

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
225 230 235 240

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
305 310 315 320

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 2212

<211> 2919
<212> ADN

5 <212> ADN
212 Betty

<213> Rattus sp.

<400> 12

ctccctcgtt	aggctccaat	cacgggggaa	ggtcaagcc	cgggcatcag	ggagatggat	60
ggggagctga	ccgcagcccc	tacacctgag	cagttagacc	gaggcgtcca	cttcgtcacc	120
acagccccata	cccttaagct	actcaaccac	cacccacttc	tggaggaatt	tcttcaagag	180
gggctagaag	ggagagagga	agctccgagg	ccggcactgc	ccttccagcc	agactcacct	240
acacccttta	ctccaaagccc	ccttccccgc	ctcaccaacc	aggacaaccg	ccctgtcttt	300
accagtccga	cgccagctgt	agctgcggca	cccacgcagc	cccactccag	aaagaaaaccc	360
tggaaaccag	agtcagagcc	ccggagactt	tacatcacat	ctccctcccc	tccagggcccg	420
agtatggcag	tgcccacact	gcacccagag	gacagaccca	gcactacacc	ccccagccaa	480
gcatggactc	caacccagga	gggtccttgg	gacatggca	gacccgggt	tccagagatc	540
atgtctaaga	ccacaggct	tttgtatcgag	gggaccattg	ccacccac	agcttcaggg	600

ES 2 741 936 T3

gatgacgaag agaccaccac caccaccatc attaccaccc tcaccacaat tcagccacca	660
ggccccctgta gctggattt ctcaaggcccg gaggggcttc tggattcccc tgccgtcccc	720
agcgccccct ctgatgttgg cctggactgt ctctactaca tctctgtcta ccctggatat	780
ggagtcgaga tcaaggtgaa gaacatcagc cttcaggaag gagagaccat aaccgtggag	840
ggcctgggg ggcctgaccc actgccctt gctaaccagt ctttcctgtc gagggggccag	900
gtcatccgca gccccaccca ccaggcagcc gtgaggttcc aaagccttcc acttcccgt	960
ggacctggta cttccatcc caactaccaa gcctatctcc tgagctgcca ctttctcgg	1020
cgtccagctt atggagatgt gactgtcacc agccctccacc caggaggcag cgcccccttc	1080
cactgtgcca ctggctacca gctaaagggt gccaggttcc tcacctgtct caatgccacc	1140
cagccctttt gggattccca agaggctgtc tgcattgtc cttgtggagg agtgattcgg	1200
aatgccacca ctggccgcat tgtctctact ggctttcccg ggaactacag caacaacctc	1260
acctgccact ggctgttaga agcccccgag agccagcggc tgcacctgca ctttggaaaag	1320
gtctccctgg cagaagatga cgacaggctc atcatccgta acgggaataa cgtggaggcc	1380
ccgcccagtgt atgactctta tgaggtggag tacctgccc ttgagggcct gctcagttct	1440
ggcagacact tcttcgtgga gttcagttact gacagcagcg gggcagccgc aggcatggca	1500
ctgcgctatg aggcccttcca gcaaggacat tgctatgac cctttgtcaa atacggtaac	1560
ttcagcagca ggcgcaccgtc ctaccctgtg ggtacgactg tggagttcag ctgtgaccct	1620
ggctacaccc tggagcaggg ttccatcatc atcgaatgac tgcacccctcg tgaccccccag	1680
tggaaatgaga cagaaccaggc ctgcgcggcc gtgtgcagcg gggagatcac agactctgca	1740
ggcgtgggtgc tctctccaaa ctggccggag ctttatggcc gagggcagga ctgcacatctgg	1800
gggtgtcattt tggaggagga caagcgcattc atgtctggaca tccgagtgtc ggcacataggc	1860
tctggggatg tactgacctt ctacgatggg gatgacctgac cagcccggt cctggggccaa	1920
tactcaggcgc cccgtggcca cttcaagctc tttacctcca tggctgtatgt caccattcag	1980
ttccagtcag accctgggac gtcggcgctg ggttaccaggc aaggatttgt catccacttc	2040
tttgaggtgc cccgcaatga cacatgtcca gagcttcccg agatcccaa cggctggaag	2100
aacccatcac agcctgagct ggtgcattgc acgggtggta cctatcgtg ctaccccggt	2160
taccaggtgg tggatccag tattctcatg tgccagtggtt acctgagctg gagtgaggac	2220
ctgcctctcat gcccaggactt gacatcctgc catgacccag gggatgtgga gcacagccga	2280
ccgcctcatat ccagcctcaa gtttctgtg ggagcaactg tgcaagtatat ctgtgaccag	2340
ggttttgtgc tcacgggttag cgcctatcctt acttgccttgc atcgtcaagc gggcagttccc	2400
aagtggagtg acagggcccc caagtgtctc ttggAACAGT tcaaaccatg tcatggcctc	2460
agtgcctctg agaatgggtgc cccgcaggccct gagaagaggc tccacccagc agggggccacc	2520

ES 2 741 936 T3

attcacttct cctgtgcccc tggttatgtg ctgaaggccc aggccagcat caaatgcgtg	2580
cctggacacc cctcacattg gagtgatcct ccacccatct gtagggctgc ttctctggat	2640
gggttctaca acggccgtag cctggatgtt gccaaggcac ctgccacctc cagtgcctg	2700
gatgctgccc acatggcagc tgccatctt ctaccattgg tggccatggt gttgctggtg	2760
ggaggagtgt acctctatTT ctccagactc cagggaaaaa gtcctctgca gcttcccgga	2820
actcatcctc gcccctataa ccgtatcagc gttagatcag catttgacaa tccaaacttat	2880
gagaccggat ctcttcctt 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 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	
---	--

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 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

<210> 14
 <211> 2997
 <212> ADN
 5 <213> Macaca fascicularis
 <400> 14

atggagacag acacactcct gctatggta ctgctgctct gggttccagg ttccactggt	60
gaegggcgcc cactcagcag cgaagtcgg acaatggca agggacaggc ccccgaaatt	120
gaagaaaaccg atggcgaact caccgctgcc cctaccctg agcaaccgg aaggggagtg	180
cactttgtga ccaccgctcc caccctgaag ctgctcaatc accaccctt cctggaggag	240
tttctgcagg aaggcctgga aaaaggcgac gaggaaactca gacctgcctt gcccttccaa	300
cccgaccctc ctacccctt tacaccttagc cctctcccta gactggccaa ccaagactcc	360
agacctgtgt tcaccagccc tacacctgct acagctggc tccctaccca acctcaatcc	420
aaggagggac cttggagccct cgagagcgag cctccctgtc tgagaatcac agcttccttc	480
cctcctggcc cttccatggc tgtccccaca ctcggacctg gcgaaaggcc cagcacaaca	540
cccccttcca gagcctggac ccctacacaa gaaggccctg gcgacatggg aaggccttgg	600
gtccctgaag tctgtgagcca aggccggc atcggaatcc agggaaaccat cgccagctcc	660
acagccagcg gagacgatga gaaacaacc accacaacca ccatcatcac caccacaatc	720
acaacagtcc agaccccccgg cccttgcagc tggatttt ccggccctga gggatccctg	780
gattccccca cagatctgtc ctcccttctt gacgtggcc tggactgttt cttctatatc	840
tccgtgtatc ctggctacgg cgtgaaatc aaagtccaga acatctccct gagggagggc	900
gaaacagtca ccgtggaagg actggccgga cccgctccctc tgcctctcgca accaaatcc	960
ttcctctca ggggccaagt gattagatcc cccacacatc aagctgctct caggttccaa	1020
agccctccctc ccccccgtgg acccgaaacc ttcacttcc actaccaagc ctatctccct	1080
agctgccatt tcccccacag gcccgttat ggagatgtca cagtcacccctc cctgcatact	1140
ggggggctccg cttagattcca ctgcgttacc ggataccaaac tcaagggcgcc caggcatctg	1200
acatgtctca atgctaccca gcccctctgg gacagcaagg agcccgcttg cattgcggct	1260
tgccggaggcg tcatcagaaa tgccaccacc ggcagaatcg tgagcccccgg ctccctggc	1320

ES 2 741 936 T3

aactactcca	acaacacctgac	atgccactgg	ctgctggaaag	ctcctgaggg	ccagagactg	1380
catctgcact	tcgagaaggt	cagcctggcc	gaagatgacg	acagactcat	catcaggaac	1440
ggcgacaaacg	tggaggctcc	cccgtctat	gattcctacg	aggtcgagta	cctccccatc	1500
gagggactgc	tgtcctccgg	caagcatttt	ttcgtggagc	tgtccacaga	ttccagcgga	1560
gctgcccgg	aatggctct	caggtacgag	gcttccaac	agggccactg	ttacgagccc	1620
tttgtaagt	acggcaactt	ctccagctcc	gctcctacct	accccgctgg	cacaaccgtc	1680
gaattagt	gcccgttgg	atacacactc	gagcaaggct	ccatcatcat	cgagtgtgtc	1740
gaccccccacg	acccccaatg	gaacgagaca	gagcccccct	gtagggccgt	gtgtacgcca	1800
gagattaccg	actccgccccg	agtggtgctc	tcccctaatt	ggcctgaacc	ctacggcaga	1860
ggacaagatt	gtatTTgggg	cgtccatgtc	gaggaggaca	agaggattat	gctcgacgtg	1920
agggtgtgt	ggattggacc	tggcgacgtg	ctcacattct	atgacggcga	cgatctcacc	1980
gccagagtcc	tgggacaata	ctccggccct	cacagccact	tcaagctgtt	caccagcatg	2040
gctgacgtga	ccatccagtt	ccagtcggat	cctggAACAT	ccgtgctggg	ataccagcag	2100
ggcttcgtca	tccacttctt	cgaggtcccc	aggaacgaca	cctgccccga	actgcccgg	2160
attcccaacg	gctggaaatc	ccctcccaa	cctgatctcg	tgcacggcac	cgtcgacc	2220
taccaatgct	accctggata	ccaagtcgtc	ggcagcagcg	tgctgatgtg	ccaatgggac	2280
ctcaccttgg	gcgaggatct	gccttcgtc	cagagagtca	cctccctgcca	cgatccccgc	2340
gatgtggAAC	actccaggag	gctgattagc	tcccccAGT	tccctgtcgg	agccaccgtg	2400
caatacatct	gcgaccagggg	ctttgtgtc	accggAACCA	gcatcctcac	atgccacgac	2460
aggcaagctg	gatcccccaa	gtggcccgat	agggccccca	aatgcctct	ggaacagctg	2520
aagcTTgtc	atggcctcag	cgctcctgaa	aacggcgcta	ggagccccga	aaagaggctc	2580
cacccctggcg	gagccaccat	ccactttcc	tgtggcccccg	gatacgtgt	gaagggccag	2640
gcctccatta	agtgcgtgcc	cggacatcct	tcccactgg	ccgacccccc	tcccatctgt	2700
aaagccgcct	ccctggacgg	attctataac	agcagaAGCC	tggacgtcg	taagggccct	2760
gctgcttcct	ccaccctgg	tgctgctcac	atcgctgtc	ccatctttct	gccctcg	2820
gccatgggtc	tgctgggggg	aggcgctac	ttctacttct	ccaggctgca	gggaaagagc	2880
tccctgcaac	tgcctaggac	aagacccagg	ccctacaata	ggatcacagt	cgagagcgcc	2940
ttcgacaacc	ccacatacga	gacaggatcc	ctgagcttg	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 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 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
---	-----	-----	-----

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
---	-----	-----	-----

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
---	-----	-----	-----

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

ctcgagaggg atgctctgcc tgagggagat gttccccc tcggacctta tctgtgtccc	60
agcggagctc ctgagagggg atccccccga aaggagcatc cogaagaag agtggtcaca	120
gctcccccta gctccagcca gagcgtgag gtgctggag aactggtctt cgacggaaca	180
gccccattccg cccatcacga tattcctgcc ctcagccctc tccctccccga ggaagctagg	240
cctaaacacg ccctcccccc taaaaagaag ctgccttccc tcaagcaggt caatccggcc	300
aggaaggcagc tcagacccaa ggccacccctc gctgctacag tccaaagagc tggatcccag	360
cctgccagcc agggactcga tctgctcagc agtccacag aaaaacctgg acctctggc	420
gatcctgacc ctattgtggc cagcgaagaa gctagcgaag tccctctgtg gctggacagg	480
aaggagtccg ctgtccccac cacacccgt cctctccaga tcagccccctt cacctccag	540
ccttatgtcg ctcatataact gcctcagagg cctgagccctg gctgacccctgg acctgacatg	600
gctcaggagg ctctcagga ggacaccaggc cctatggccc ttagggataa gggcggaaat	660
gaactgaccg gaagcgccag cgaggaaagc caggagacca ccaccagcac aatcatcacc	720
accacccgtca tcaccaccga acaggccccctt gctctgtgtt ccgtgtcctt ttccaaacccc	780
gagggctaca ttgacagcag cgattacccc ctgctccctc tcaacaactt cctcgagtgc	840
acctacaatg tgaccgtgta caccggctac ggagtctgaac tccaggtgaa gtcctgtgaac	900
ctctccgatg gctgaaactgct ctccattagg ggcgtcgatg gcccataactt caccgtcctg	960
gtctaccatc cccctgtcgatc cgaaggccag gtgatttaggt ccccccaccaa caccatctcc	1020
gtctacttca ggaccccttca agacgacggc ctggaaacctt tccaaactgca ttaccaggcc	1080
tccatgtgtt cctgtatattt ccccaggaga cccgactccg gagacgtcac cgtcatggat	1140
ctgcactccg gaggcgtggc ccactttcat tgcacccctcg gctacgagct ccaggccgccc	1200
aagatgctga catgcatcaa cgccagcaaa cctcactggt ccagccagga gcctatctgt	1260
acgcgtccctt gggccggcgc cgtgcacaaat gctacaattt gctacgatgt cagcccttcc	1320
taccctgaaa acaccaacgg ctcccaacttc tgcacccatggc caatcgaggc cccccaaggc	1380
caaaaagctgc acctgcactt tgagaggctc ctgctccacg acaaagacag gatgaccgtc	1440
cactccggcc agaccaataa gtccgcctc ctgtatgaca gcctgcacac agagtcgtc	1500
ccttttgaag gcctgtgtc cgaggccaat accatcagga ttgagttcac atccgaccaa	1560
gccaggccgtc ctagcaccctt caacattagg tttgaggctt tcgaaaaggg acactgtac	1620
gagccctata ttcagaatgg caatttcaca acctccgacc ccacccataa tatcgccaca	1680

ES 2 741 936 T3

attgtggagt ttacctgcga ccctggacac agcctggagc agggacctgc catcatcgaa	1740
tgcataaacg tcagggaccc ctactggAAC gacacagaac ctctgtgtAG ggctatgtgc	1800
ggaggcgaac tgagcgctgt ggctggagtc gtgtctccc ctaactggcc cgaaccctat	1860
gtggagggcg aagattgcAT ctggAAAGATC cacgtcggcg aggAAAAAAG gatcttctg	1920
gacatccagt tcctgaatct ctccaacAGC gacatcctGA ccatctacGA cggagatgAG	1980
gtcatgcccc acattctGGG ccagtatCTC ggAAACTCCG gCCCCCAAAA gctctactCC	2040
tccacccccc acctcacaat ccaattccAC agcgatcctG ctggcctcat ctttgaaAG	2100
ggacaaggct ttatcatgaa ttacatcgag gtcagcagAA acgacagCTG ctccgacCTG	2160
cctgagatcc agaacggatG gaagaccACC tcccacacCG agctcgTCAG gggagctAGG	2220
atcacatacc agtgcgaccc cggatACGAC atcgTCGGCT ccgataccCT gacatGCCAG	2280
tggatctGA gctggagCTC cgacCCCCC ttttGTgAGA agatcatgtA ctgcaccGAC	2340
cccgccGAAG tcgatcatAG caccAGGCTC atcAGCgATC ctgtgCTgCT cgtcggcACA	2400
accatccAA acacCTgtAA cccCGGATTc gtgCTcGAAG gatcCTccCT gtcacCTgt	2460
tacagcagGG aaaccGGCAC cccCATTGg acatCCAGGc tgcctcaCTg cgtgtCCGAA	2520
gagagcctGG cttgcgataa tccCGGCTG cctgAGAAACG gataccAGAT tctgtacAAA	2580
aggctgtacc tccccGGCGA gtcctgacc ttcatgtgCT acgAaggatt cgaAGCTCATG	2640
ggcgaagtca ccatcaggTG catcCTCGC cagCCCTCCC actggAACGG acctCTCCCC	2700
gtctgtAAGG tcaatcAGGA ttccTTcGAG cacgCTCTGG aagtcgCTGA ggctGCCGCC	2760
gagacaAGCC tggAAAGGCGG 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					30	

Glu	Gly	Asp	Ala	Ser	Pro	Leu	Gly	Pro	Tyr	Leu	Leu	Pro	Ser	Gly	Ala
									35					45	

Pro	Glu	Arg	Gly	Ser	Pro	Gly	Lys	Glu	His	Pro	Glu	Glu	Arg	Val	Val
									50					60	

Thr	Ala	Pro	Pro	Ser	Ser	Ser	Gln	Ser	Ala	Glu	Val	Leu	Gly	Glu	Leu
									65					80	

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 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
385 390 395 400

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
465 470 475 480

Glu Ala Pro Glu Gly Gln Lys Leu His Leu His Phe Glu Arg Leu Leu
485 490 495

Leu His Asp Lys Asp Arg Met Thr Val His Ser Gly Gln Thr Asn Lys
500 505 510

Ser Ala Leu Leu Tyr Asp Ser Leu Gln Thr Glu Ser Val Pro Phe Glu
515 520 525

Gly Leu Leu Ser Glu Gly Asn Thr Ile Arg Ile Glu Phe Thr Ser Asp
530 535 540

Gln Ala Arg Ala Ala Ser Thr Phe Asn Ile Arg Phe Glu Ala Phe Glu
545 550 555 560

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 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

ctgcctctca aagaggaaga gattctcccc gagcccgat ccgagacacc cacagtggct 60
tccgaagccc tcgctgaact gctgcacgga gccctcctga gaaggggacc tgaaatggc 120
tatctccctg gtcggacac agatcccaca ctcgccacac ctccctgtgg acagaccctc 180
gctgtgcctt ccctgcccag agccacagaa cccggaacag gccctctcac aacagctgtg 240
acccctaact gggtcagagg agctggacct acagccctg agctgtgtac acctccctct 300
ggcacaaccg ctccctctcc tccctccctt gctagccctg gaccctctct cgacccctgaa 360
ggaggcgagg aggagacaac caccaccatt attaccacca ccaccgtgac aaccacagtg 420
accagccctg tccctgtcaa caacaacatc agcgaaggcg aaggctatgt ggaatccct 480
gacctgggtt ccctgtgtc cagaacactc ggccctcctgg attgcacata ctccattcac 540
gtgtaccccg gctacggaat cgagattcag gtgcagaccc tgaatctgtc ccaggaggaa 600

ES 2 741 936 T3

gaactgctgg tgctggctgg	cggaggaagc cctggcctcg	ctcctagact cctcgctaac	660
tcctccatgc tcggcgaagg	ccaggtcctc agatcccata	ccaacagget gtcctgcac	720
ttccagagcc ccagagtgcc	tagaggaggc ggcttcagga	ttcactacca ggcttatctc	780
ctgagctgtg gattccctcc	cagacccgct catggcgatg	tctccgtcac cgacctccac	840
ccccgaggaa cagccacattt	ccactgtgat tccggatacc	agctgcaagg cgaggagacc	900
ctgatttgcc tcaatggcac	caggcccagc tggAACGGAG	agacacccatg ctgcattggct	960
agctgcccgg	gaaccatcca taatgccacc	ctcggcagga tcgtcagccc	1020
ggagctgtgg gacctaacct	cacatgcaga tgggtgatcg	aagctgctga aggccaggaga	1080
ctccacacctc acttcgagag	ggtgtccctg gacgaggaca	acgacaggtt catggtcaga	1140
agcggcggaa gccctctcag	ccctgtgatt tacgacagcg	acatggacga tgtgcctgag	1200
aggggcctca tctccgatgc	ccaaaggctg tacgtggAAC	tcctctccga gaccccccgt	1260
aaccccccctcc	tcctgagcct cagattcgag	gccttcgagg aggacagatg	1320
tttctggccc atggcaacgt	gaccacaacc gaccccgagt	acagacccgg agctotggct	1380
accttcagct gtctgcctgg	ctacgcccctc	gaacctcccg gaccccttaa	1440
tgtgtggatc ccaccgaacc	ccatggAAC	gacaccggc ccgcttgtaa	1500
ggcggagaac tcagcgaacc	tgcggagtg	gtcctctccc ctgattggcc	1560
tccccccggac aagactgtgt	ctggggcgtg	cacgtccagg agaaaaagag	1620
caggtggaga ttctgaacgt	cagagaggaa	gacatgctga ccctgttcga	1680
ccttcggcca	gagtccctgc	tcagctgaga	1740
tcggggcccg atctgacact	ccagtttcag	gcctccctg	1800
ggacagggct tcgtgctcca	cttcaaggag	gtccccagga	1860
cctcccccgg	agtggggatg	gaggacagct	1920
ctgacatatac agtgtgaacc	cggctacgag	tcctatggaa	1980
tgggatctct	cctggagcgc	tgctccccct	2040
cctggagaga tcgctaacgg	ccacaggacc	gcctccgacg	2100
cacgtcaat acaggtgcct	ccccggatac	tcctcgaaag	2160
tacagcaggg acaccggcac	acccaagtgg	tccgacaggg	2220
tacgagccct	gtctcaatcc	gagaacggat	2280
cactatcagg ccggcgaatc	cctgagattc	ttctgtctacg	2340
gaggtgacaa ttacctgtgt	gccccggccat	cctccctcgt	2400
tgtaaaggctc	cctacgaaga	gctgctcgac	2460
gacccttcca	gacaactggaa	aataggaagc	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 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 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 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 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

15

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"

10 <400> 24

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

15 <210> 25
<211> 120
<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 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

15

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 27

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"

10 <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

15 <210> 28
<211> 111
<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 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

15

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		

Tyr	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
				100				105					110		

10 <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 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 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 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

15

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 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

15

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

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 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									15	

Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Asn	Tyr	Met
												20		30	

Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Arg	Ser	Ser	Pro	Lys	Pro	Trp	Ile	Tyr
												35		45	

Leu	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Val	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
											50		60		

Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu	Ala	Glu
												65		80	

Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Asn	Asn	Pro	Pro	Thr
											85		90		95

Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys					
									100		105			

10 <210> 43
 <211> 122
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 20 <400> 43

Asp	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	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

<210> 45

20 <212> PRT

<212> PRI
<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 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 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 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															15

Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Ile	Val	His	Ile
															30
								20	25						

Asn	Arg	His	Thr	Tyr	Leu	Gly	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
															45
						35		40							

Leu	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
															60
							50	55							

Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile		
															80
							65	70	75						

Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Met	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly
															95
							85		90						

Thr	His	Val	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
															110
							100		105						

15 <210> 51
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 51

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

15

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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53

ES 2 741 936 T3

<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10 <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

15 <210> 54
<211> 113
<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

15

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 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"

10 <400> 59

10 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

20 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

30 Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

40 Gly Glu Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

50 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ser Tyr
 65 70 75 80

60 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

70 Ala Gly Gly Tyr Pro Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 100 105 110

80 Thr Val Ser Ser
 115

85 <210> 60
<211> 109
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

90 <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

15

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"

10 <400> 62

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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

15 <210> 63
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<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 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

15

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 65

ES 2 741 936 T3

<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

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			
15	100	105	110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

15 <210> 69
<211> 120

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>

<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

25 Ser Gln Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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 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 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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Asn
85 90 95

<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

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

Thr Val Ser Val
115

15

<210> 74

<211> 106

<212> PRT

23

<220>

<221> fuente
222. /note. "Descripción de la secuencia artificial Peptíido 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

15 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		

10 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 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 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

15

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

ES 2 741 936 T3

<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

Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

10 <210> 83
<211> 120
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
20 <221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"
<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	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

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 84

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

15

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

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Leu Gly
20 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 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 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

Leu 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

15

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 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 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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile

20

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 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 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"

15 <400> 92
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 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															15

Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Asn	Leu	His	Asn	Tyr
															30
				20					25						

Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val
															45
				35				40							

Tyr	Asn	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
															50
				50			55								

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro
															80
					65		70			75					

Glu	Asp	Phe	Gly	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Ser	Ile	Pro	Pro
															95
						85			90						

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"

 25 <400> 97

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

15

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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 99

ES 2 741 936 T3

<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 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 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

15 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

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 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 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

15

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<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

100

<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 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

15

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

ES 2 741 936 T3

<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 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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10 <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

15

Thr Phe 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 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 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 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

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

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 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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<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"

25 <400> 120

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 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

15

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"

10 <400> 122

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 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 Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

123
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

15 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 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

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

20 <220>
<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

15

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

ES 2 741 936 T3

<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 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 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

15

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

<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 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

15

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 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

10 Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
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 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<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

<220>

<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

15

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"

10 <400> 140

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 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 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

15

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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 143

<211> 113

ES 2 741 936 T3

<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 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"
20 100-144

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 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

15

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	80

Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Asn	Thr	Pro	Pro	Thr
											85		90	95	

Phe	Gly	Ser	Val	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
									100		105			

10 <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 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

<210> 149

20 <211> 113

<212> FRT

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 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 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 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 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

15

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"

25 <400> 158

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 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

15

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	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

15

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

15 <210> 164
<211> 112
<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 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

15

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 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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

15 <210> 167
<211> 117
<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 Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

15

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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 169

ES 2 741 936 T3

<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

15 <210> 170
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 170

25 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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 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
15 100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

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

25 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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 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

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 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
15 50 55 60

Arg Phe 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

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

20 <220>
<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

15

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
								25						30	

Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Glu	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
									40			45			

Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro
						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	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

15

Pro Asp Arg Phe 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

<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"

25 <400> 190

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 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

15

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

<210> 193
<211> 115

<211> 115
<212> RBT

15 <213> Secus

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota-

<223> /nota=

20 $\sim 100 \sim 10^3$

<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

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

<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

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

ES 2 741 936 T3

<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	caaattgttc tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccaggggaa aaaggcttcc	60
	ctgacctgca gtgc当地 aactgttaat ttcatgtact ggtaccagca gaagccaaga	120
	tccccc当地 caccctggat ttatctcaca tccaaacctgg cttctggagt ccctgctcgc	180
	ttcagtggca gtgggtctgg gacctttaac tctttacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
	gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaact cacccatcac gttcggtgt	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 agtttcagga ctcaggacct ggcttgtga aacttctca gtctgtcc	60
	gtcacctgca ctgtcaactgg ctactccatc acctggggtt attactggaa ctggatccgg	120
	cagtttccag gaaacaaact ggagtggatg ggtaacatac acaacagtgg tggcactaac	180
	tacaacccat ctctcaagag tctaatctt atcaactcgag acacatccaa gaaccagttc	240
	ttccctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgcaaccaca	300
	aactgggact actttgacta ctggggccaa ggccacctc 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 tccatcttcc ctggctgtgt cagttggaga gaaggctact	60
	atgagctgca agtccagtca gagccttta tatagtagca atcaaaagag ctactggcc	120
	tggtaccagc agaaaccagg gcagttctt aaactgttaa tctactgggc atccactagg	180
	gaatctgggg tccctgaccg ctccacaggc agtggatcag ggacagattt cactctcacc	240
	atcagcagtg tgcaggctga agacctggcc gtttattact gcaagcaatc ttataatctt	300
	cgacgttcg 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 tgacgcttag ttgggtaaac ctggagatcc agtgaagata	60
tccctgcaagg tttctggcta caccttcaact gaccatacta ttcaactggat gaagcagagg	120
cctgaacagg gcctggaatg gattggatat atttacccata gagatggtag tactaagtac	180
aatgaggagt tcaagggcaa ggccacattt actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagatcatat	300
15 agtaactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctccctc a	351

<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 tccatccctcc ctatgtgtgt cagttggaga gaaggtaact	60
atgagctgca agtccagtca gaggcttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggtaccaggc agaaaaccagg gcagtcctt aaactgctga ttactgggc atccactagg	180
gaatctgggg tccctgatcg ctgcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtgc 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

caggtccaac	tgcagcaacc	tggggctgaa	attgtgaggc	ctggggcttc	agtgaagctg	60
tcctgcaagg	tttctggcta	caccttacc	gactattgga	tgaactgggt	aaaacagagg	120
cctggacaag	gccttgagtg	gatcgagca	attgatcctt	ctgatagtta	tactagctac	180
aatccaaaat	tcaaggcaa	ggccacattg	actgttagaca	cctcctccag	ctcagcctac	240
atgcagctca	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcggct	atttctgtgc	aagaagagga	300
accctggta	aacccttgt	ttactgggc	caaggactc	tggtaactgt	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	tccagccctcc	ctatctgtat	ctgtgggaga	aactgtcacc	60
atcacatgtc	gagcaagtgc	gaatattaac	agtaatttag	tatggtatca	gcagaaacag	120
ggaaaaatctc	ctcagctcct	ggtctatgct	gcaacaaact	tagcggatgg	tgtgccatca	180
cggttcagtg	gcagtggatc	aggcacacag	tattccctca	agatcaacag	cctgcagtc	240
gaagattttg	ggaattacta	ctgtcaacat	ttttgggta	ctccctggac	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				
gaggtccagc	tgcaacagtc	tggacctgag	ctaatacg	ctggggcttc	agtgaagatg	60
tcctgcaagg	tttctggata	cacattca	gactacaaca	tgtactgggt	gaagcagaac	120
caaggaaaga	gccttagatg	gataggagaa	attaatccta	acaatggtgg	tactgcctac	180
aaccagaagt	tcaaggccaa	ggccacgtt	actgttagaca	agtccctccag	cacagcctac	240
atggagctcc	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcagtc	attactgtgc	aagatatgtat	300
aagggtttt	actactgggg	ccaaggcacc	actctcacag	tctccctca		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 aagtgttcaa tattatggca caagttaat gcagtggttc	120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcataccaa cgtagaatct	180
ggggtccctg ccaggttag tggcagtggg tctggacag acttcagcct caacatccat	240
cctgtggagg aggatgatat tgcaatgtat ttctgtcagc aagatagggaa gttccttgg	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 cctcaagtcta	60
acttggtttt tctctgggtt ttcaactgaac acatctggta tgagtgttagg ctggggtcg	120
cagccttcag ggaggggtct ggaatggctg gcccccatgg ggtggaaatgg tgataagttac	180
tataacccag ccctgaaaag ccggctcaca atctccaagg atacctccaa caaccagg	240
ttcctcaaga tcgccagttt ggtcaactgca 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

30

gacattgtga tgcacagtc tccatcttcc ctatgtgtgt cagttggaga gaaggtaact	60
atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctactggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtcctt aaactgctga tttactgggc atccactagg	180
aatctgggg tccctgatcg ctgcacaggc agtggatctg ggacagattt cacttcacc	240
atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat	300
ccgacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaacc	337

<210> 231

<211> 354

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 231

caggtccaac	tgcagcagcc	tggggctgag	cttgtgaagc	ctggggcttc	agtgaagctg	60	
tcctgcaagg	tttctggcta	cacccccc	agctactgga	tacactgtgt	gaagcagagg	120	
5	cctggacaag	gccttgagtg	gattggagtg	attaatccta	gcaacggctcg	tactaactac	180
	aatgagaagt	tcaagaacaa	ggccacactg	actgttagaca	aatcctccag	cacagcctac	240
	atgcaactca	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcggctt	attactgtgt	caggggggggg	300
	acgggctata	ctatggacta	ctggggtcaa	ggaacctca	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	tgacccagtc	tccatattcc	atgtatgcct	ctctaggaga	gagagtca	60
atcacattgca	aggcgagtca	ggacattaaat	agctatttaa	cctgggttcca	gcagaaaccca	120
ggaaaatctc	ctaagaccct	gatctatcgt	gcaaacagat	tgatagatgg	ggccccatca	180
agttcagtg	gcagtggatc	tggcaagat	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	tggtgcaagtc	tggacctgag	ctgaagaagc	ctggagagac	agtcaagatc	60
tcctgcaagg	tttctggcta	tacccccc	gactattcaa	tgcactgggt	gaagcaggct	120
ccagggaaagg	gtttaaagtg	gttggctgg	ataaacactg	agactggcga	gccaaatat	180
tcagaagact	tcaaggacg	gtttgcattc	tcttggaaa	cctctgccag	cactgcctat	240
ttgcagatca	acaacctcaa	aatgaagac	acggctactt	atttctgtgt	taaaaataag	300
ggctggtttg	tttattgggg	ccaaaggact	ctggtcactg	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 tccactatcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagccttgcata cacagtaatg gagacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaaa ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt	180
tctgggtcc cagacagggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctggactt tatttctgct ctcaaagtagc 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 tcaaggcCAA ggcacAAactc actgcagata catcctccaa tatagcctac	240
atacaattaa gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc gggaggccccg	300
gcggcttact ggggccaagg 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

gacattgtga tgcacagtc tccatctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggtaact	60
atgagctgca agtccagtc gagccttta tatagtagca atcaaaagaa ctactggcc	120
tggtaccagc agaaaccagg gcagtcctt aaactgctga ttactgggc atccactagg	180
gaatctgggg tccctgatcg ctccacaggc agtggatctg ggacagattt cacttcacc	240
atcagcagtg tgaagactga agacctggca ctttattact gtcagcaata ttattggtt	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	gcctggatg	gatttggagg	attgatectg	cgaatgttaa	tactaaatat	180
gaccggaaat	tccagggcaa	ggccactata	acagcagaca	catcctccaa	cacagcctac	240
ctgcagctca	gcagcctgac	atctgaggac	actgcagttt	attactgtgt	tagggggat	300
gtttactggg	gccaaaggac	tctggtact	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 20

gaaaatgtgc	tcacccagtc	tccagcaatc	atgtctgcat	ctccagggga	aaaggtcacc	60
atgacctgca	gggccagctc	aagtgttaat	tccagttact	tgcactggta	ccagcagaag	120
tcaggtgcct	cccccaaact	ctggatttat	agcacatcca	acttggcttc	tggagtccct	180
gtcgcttca	gtggcagtgg	gtctgggacc	tcttactctc	tcacaatcag	cagtgtggag	240
gctgaagatg	ctgcccactta	ttactgccag	cagtacagtg	attaccattt	cacgttcggc	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 35

gaggtccagc	tgcagcagtc	tggacctgag	ctgggtaaac	ctggggcttt	agtgtatgt	60
tcctgcaagg	cttctggata	cacattcaact	gactactaca	tgcactgggt	gaagcagagg	120
catggacaga	gccttgatgt	gattggagag	gttattccctt	acaatgtga	aactttctac	180
aaccggaaat	tcaaggacaa	ggccacattt	actgttagaca	aatcctctag	tacagcctac	240
atggagctcc	ggagcctgac	atctgaggac	tctgcaatct	attattgtgc	aagaagacat	300
agttacgacg	ggtttcgtta	tgctatagac	tactgggtc	aaggaacctc	agtccaccgtc	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

gatgtttga tgacccaaac tccacttcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaaggctcc	60
atctttgca gatctagtca gagcattgtc catagtaatg gaaacaccta ttttagatgg	120
ttcctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttca acccgattt	180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcaagatc	240
acgagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggtttca acatgttccg	300
tacacgttccg 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 tgcaaacagtc tggacctgtg ctggtaagc ctggggatcc agtgaagatg	60
tcctgttaagg cttctggata cacaatcaact gactacaata tgaactgggt gaagcagagc	120
catggaaaga gccttgagtg gattggagtt attaattcattt acaacggtaa tactagatat	180
aaccagatgt tcaagggcaa ggccacattt actgttgaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagatggggt	300
25 actacgggtgg taggtgcgaa ctggggccaa ggcaccactc tcacagtttcc ctca	354

<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

caaattgttc tcacccagtc tccagcaactc atgtctgcat ctccaggggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga	120
tcctccccca aaccctggat ttatctcaca tccaaacctgg cttctggagt ccctgttcgc	180
ttagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttactactg ccagcagtgg agtaataacc cacccacgtt 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 tggggggaggc ttagtgaagc ttggagggtc cctgaaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttggt tggccagact	120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attactagtq gtggtggtaa cacctactat	180
ccagacagtq tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacccgtac	240
ctgcaaatga gcagttgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaaggat	300
tactacggta gtagttacgt tatgtttgct tattggggcc aaggactct ggtcaactgtc	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 ctccaggggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtgtaaat tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgc cttctggagt ccctgttcgc	180
ttagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaccc cacccacgtt cggttctggg	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

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgag gtaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggata cacattcaact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaaga 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 ctctggcac 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 tgacacacaatc ttcatcctac ttgtctgtat ctctaggagg cagagtccacc	60
attacttgca aggcaagtga ccacattaat aattggtag cctggtatca gcagaaacca	120
ggaaatgctc ctaggctctt aatatctggt gcaaccagtt tggaaactgg gtttcottca	180
agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca gcattaccag ttttcagact	240
gaagatgttgc tcttttattt ctgtcaacag tattggagta ttccgctcac gttcggtgcg	300
5 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 cctcagtctg	60
acttgttctt tctctgggtt ttcaactgagc acttctacta tgggtgttagg ctggatttgt	120
cagccttcag gaaagggtct agagtggtc gcagacattt ggtggatga cagtaagtac	180
tataatccat ccctgaagag cccgctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta	240
ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgccat ttactactg tgcgcgaaag	300
5 ggaaggacag ctggggctac gagagggttt gttactggg gccacgggac tctggtaact	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 tccagttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccgccc	60
atctcttgca agcccgccca aagtgtttag tatgtatggat atagttatat gaactggatcac	120
caacagaaaac caggccagcc acccaaactc ctcatttatg ctgcattccaa tctagaatct	180
gggatcccag ccaggttttag 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"

20 <400> 249

tctgtatgtgc agttcagga gtcaggacct ggctggta aacttctca gtctgttat	60
gtcacctgca ctgtcaactgg ctactccatc accagtagtt atacctggaa ctggatccgg	120
cagttccag gaaacaaact ggagtggatg ggctacatac attacagtgg tagcactaac	180
tacaacccat ctctcagaag tcaaatcttattactcgag acacgtccaa gaaccagtcc	240
ttcctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagccca catattactg tgcaagatcc	300
cgttattact acgatgctta cgggtttgt tactggggcc aagggactct ggtcaactgtc	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"

35 <400> 250

gatgttgtgt tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtattggaga tcaaggctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagcattgtat cacattaata gacacaccta cttaggatgg	120
tacctgcaga aaccaggccca gtcgctaaag ctcctgatat atggggtttc caaccgattt	180
tctggggtcc cagacaggtt cagtgccagt ggatcaggaa cagatttac actcaagatc	240
agcagagtgcc aggctgagga tatgggagtt tattactgct ttcaaggatc acatgttcca	300
ttcacgttgc gtcggggac aaagtggaa ataaaac	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	tggaccttag	ctgaagaago	ctggagagac	agtcaagatc	60
tcctgcaagg	ttctctggta	ttccttcaca	aactatggaa	tgaactgggt	gaagcaggct	120
ccaggaaagg	gtttaaagtg	gatgggctgg	ataaacacct	acactggaga	gccaaacatat	180
gctgatgact	tcaagggacg	gtttgccttc	tcttgaaa	cctctgccag	cactgcctat	240
ttgcagatca	acaacacctaa	aatgaggac	atggctacat	atttctgtac	aagaggttac	300
tacggtagta	gctacgatgc	tttggactac	tgggtcaag	gaacctcagt	caccgtctcc	360
tca						363

<210> 252
 15 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 252

gacattgtga	tgtcacagtc	tccatcctcc	ctggctgtgt	cagttggaga	gaaggtcaact	60
atgagctgca	agtccagtca	gagcctttta	tatagtagca	atcaaaagag	ctacttggcc	120
tgttaccagc	agaaaccagg	gcagtcctcct	aaactgttaa	tctactgggc	atccacttagg	180
gaatctgggg	tccctgaccg	cttcacagggc	agtggatcag	ggacagattt	cactctcacc	240
atcagcagtg	tgcaggctga	agacctggcc	gtttattact	gcaagcaatc	ttataatctt	300
25	cggacgttcg	gtggaggcac	caagctggaa	atcaaac		337

<210> 253
 <211> 351
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35 <400> 253

caggttcaggc	tgcagcagtc	tgacgctgag	ttgggtaaac	ctggagcttc	agtgaagata	60
tcctgcaagg	tttctggcta	cacccact	gaccatacta	ttcactggat	gaagcagagg	120
cctgaacagg	gcctggaatg	gattggat	atttaccta	gagatggtag	tactaagtac	180
aatgaggagt	tcaaggcua	ggccacattg	actgcagaca	aatcctccag	cacagcctac	240
atgcagctca	acagcctgac	atctgaggac	tctgcagtct	atttctgtgc	aagatcatat	300
agtaactact	ttgactactg	ggccaaggc	accactctca	cagtctcctc	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						
tgacccagac						
tccactca						
ttgtcggtta						
ccattggaca						
accagcctcc						
60						
atctcttgca						
agtcaagtca						
gagcctctta						
gaaagtgtatg						
gaaagacata						
tttgaattgg						
ttgttacaga						
ggccaggcca						
gtctccaaag						
cgccctaatct						
atctggtg						
taaactggac						
tctggagtcc						
ctgacagg						
cacggcagt						
ggatcaggga						
cagatttcac						
actgaaaatc						
120						
agcagagtgg						
aggctgagga						
tttgggagtt						
tattattgct						
ggcaaggat						
acaacatcct						
300						
15	cgacgatcc					
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						
ctgggtgaggc						
ctggggcttc						
agtgacgctg						
60						
tcctgcaagg						
cttcgggcta						
cacatttact						
gactatgaaa						
tgcactgggt						
gaagcagaca						
120						
cctgtgcatt						
gcctggaatg						
gattggaggt						
attgatcctg						
aaactggtgg						
tactgcctac						
180						
aatcagaagt						
tcaaggcua						
ggccacactg						
actgcagaca						
aatcctccag						
cacagcctac						
240						
atggagctcc						
gcagcctgac						
atctgaggac						
tctgcctgtct						
acttctgtac						
aagatggttt						
300						
tcttactggg						
gcccaaggac						
tctggtca						
gtctctgca						
339						
30	<210> 256					
<211> 322						
<212> ADN						
<213> Secuencia artificial						
35	<220>					
<221> fuente						
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"						

<400> 256

gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaga aggagtcagt	60
tttcctgca gggccagtca gagcattggc acaaagcatac actggtatca gcaaagaaca	120
aatggttctc caagacttct cataaaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttct	180
aggttagtg gcagtgggtc agggacagat ttactcttc 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

caggtccacc tgccgcagtc tagacctgaa ctggtaagc ctggagcttc agtgaagata	60
tctgcagg cttctggcta cggcttcaca cgccatata tacactgggt gaagcagagg	120
cctggacagg gccttagatg gattggatatttcttgc gaagtgggtg tactacctac	180
aatcagaatg ttaaggccaa ggcctcactg actgcagaca atccctccag cactgcctac	240
atgcatctca gtagcctgac atctgaggac tctgcgatct atttctgtgc aagaggggg	300
gtacggtaact tcgatgtctg gggcgccaggg accacggtca ccgtctccctc 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 tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc	60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgatgttag cctggtatca acagaaacca	120
gggcaatctc ctaaactact gattactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat	180
cgcttcacag gcagtggatc tggacagat ttcaactctca ccattagcaa tgtgcagtct	240
gaagacttgg cagattattt ctgtcagcaa tatagcagct atccgtacac gttcggaggg	300
gggacaaaagc tggaaataaa acgsc	325

<210> 259

<211> 348

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

ES 2 741 936 T3

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 259

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggata cacattcaact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaaga gcctagagtg gattggagaa attaatcctc acaatggtgg tactggctac	180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgttagaca 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 tcacccagtc tccagcaatc gtgtctgcat ctccagggga aaaggtcacc	60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaatt tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
tcaggtgcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acttggcttc tggagtccct	180
gctcgcttca gtggcagtgc gtctggacc tcttactctc tcacaatcag cagtggtggag	240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtagtgc 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 tggtgaggc tgagggaggc ttagtgcagc ctggaaagtgc catgaaactc	60
tcctgcacag cctctggatt cacttcagt gactattaca tggcttgggt cggccaggtt	120
ccagaaaaagg gtctagaatg gttgcaaacc attaattatg atggtagtag cacttactat	180
ctggactcct tgaagagccg tttcatcatc tcgagagaca atgcaaagaa cattctatac	240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccacgt attactgtgc aagagatgtat	300
tattacggta gtagccaaag ctactggta ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacggc	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 gaatattcac aattattnag tatggtatca gcagaaacag	120
ggaaaatctc ctcagctctt ggtctataat gcaaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
aggttcagtg gcagtggtac aggaacacaa tattctctca agatcaacacg cctgcagcct	240
gaagattttg ggagtttatta ctgtcaacat ttttggagta ctccctccgac gttcggtgga	300
10 ggcaccaagc tggaaatcaa ac	322

<210> 263
 <211> 357
 <212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

20 <400> 263

gaagtgaaac ttgaggagtc tggaggaggc ttgggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcctgtgttgc cctctggatt cacttcagt aactactgga tgagctgggt ccggcagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggagggtc accatctcaa gagacgattc caaaaagtatg	240
gtcttcctgc aaatgaacaa cttaagaact gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg	300
cactattact atgctatgga ctactggggtt caaggaacct cagtcacccgt ctctctca	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 tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact

atcacctgca aggcgagtca ggcacattaat agctattaa gctggttcca gcagaaacca	60
ggggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacacat tggtagatgg ggtccccatca	120
aggttcagtg gcagtggtac tggcaagat tattctctca ccatcagtag cctggagat	180
gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgtatgagt ttccctccgac gttcggtgga	240
ggcaccaagc tggaaatcaa ac	300
	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

gagggtccagc	tacaacagtc	tggacctgag	ctgggtgaagc	ctgggttattc	agtgaagata	60	
tcctgcaagg	cttctggata	cacattcaact	gactacaaca	tggactgggt	gaagcagagc	120	
catggaaaga	gacttgagtg	gattggatat	atttatcctg	acaatggtgg	tgctggctac	180	
aaccagaagt	tcaaggcCAA	ggcccacATTG	actgttagACA	agtccCTCCAG	cacagCCTAC	240	
atggagCTCC	gcagCCTGAC	atctgaggAC	tctgcAGTCT	attactgtTC	aagatCCATT	300	
10	actacggctt	ggtttgctta	ctggggccaa	gggactctgg	tcactgtctc	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	tcacccagtc	tccagcaatc	atgtctgcat	ctccagggga	aaaggtcacc	60
ctgacctgca	gggccagCTC	aagtatgagt	tccagttact	tgcactggta	ccagcagaag	120
tcaaggtgcct	cccccaaACT	ctggatttat	agcacatCCA	acttggcttc	tggagtccct	180
gctcgcttca	gtggcAGTGG	gtctgggacc	tcttactCTC	tcacaatCAG	cagtgtggag	240
gctgaagatg	ctgcccactta	ttactGCCAG	cagtacAGTGT	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

gagggtccagc	tgcagcagtc	tggacctgag	ctagtgaaac	ctggggcttt	agtgaagatg	60	
tcctgcaagg	cttctggata	cacattcaact	gactactaca	tacactgggt	gaagcagagc	120	
catggaaaga	gccttgagtg	gattggagaa	attaatcctt	acaatggtga	gactttctac	180	
aaccagaagt	tcaaggcCAA	ggcccacATTG	actgttagACA	aatcctctag	tacagCCTAC	240	
atggaactcc	ggagCCTGAC	atctgaggAC	tctgcAGTCT	attattgtgc	aagaagggga	300	
	tggtatctaa	caggctatgc	tatggactac	tggggtcaag	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 tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccaggggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtgttaat tacatgtact ggtaccagca gaagccaaga	120
tcctccccca aaccctggat ttatctcaca tccaaacctgg cttctggagt ccctgtcg	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cacccacgtt cgaggggggg	300
accaagctgg aaataaaaacg	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 ttcaaggagtc aggaccttagc ctcgtgaaac ttctcaagtc tcaagtcctc	60
acctgttctg tcactggcga ctccatcacc agtgattact ggaactggat ccggaaattc	120
ccagggaaaga aagttgagta catgggtac ataaactaca gtggtagcac ttactacaat	180
ccatctctca aaagtgcata ctccatcaact cgagacacat ccaagaacca gtactacctg	240
cagttgaact ctgtgacttc tgaggacaca gcccacatatt actgtgcacg tacctcgat	300
tataataagt ttctaccatt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca	360

30 <210> 270
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 270

	gatgtttaa tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaaggctcc	60
	atctcttgca gatctagtca gagcttgta cacagaaaatg gaaacaccta ttttcatgg	120
	tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagttc caaccgattt	180
	tctgggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcaagatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tatttctgct ctcaaagtac atatgttccg	300
	tggacgttcg 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	
	gagggtgcage tggtggagtc tggggggaggc tttagtgcagc ctggagggtc cggaaaaactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggaa tgcactgggt ccgtcaggct	120
	ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcataat attagtagta acgatggtac catctactat	180
	gcagacacag tgaggggccc attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc	240
	ttgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacattct	300
	aactgggtct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctccctc 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 ctcttggaga tcaaggctcc	60
	atctcttgca gatctagtca gagcttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg	120
	tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagttc caaccgattt	180
	tctgggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcaagatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tatttctgct ctcaaataac acatgttcca	300
	ttcacgttcg gtcggggac aaagttggaa ataaaac	337
	<210> 273	
30	<211> 348	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"	

<400> 273

caggtccaac tgcagcagcc	tggggctgaa attgtgaggc	ctggggcttc agtgaagctg	60
tcctgcaagg cttctggcta	caccttacc gactattgga	tgaactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg	gatcggaaaca attgatcctt	ctgatagtta tactcggtac	180
aatcaaaaat tcaaggcCAA	ggccacattg actgttagaca	catccttcAG ctcagcctac	240
atgcagctca gcagcctgac	atctgaggac tctgcggct	atttctgtgc aagtggggga	300
cgggggtttg gttactgggg	ccaagggact ccggtaactg	tctctgtta	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

15

caaattgttc tcacccagtc	tccagcactc atgtctgcat	ctccaggggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagtc	aagtgttaat tacatgtact	ggtaccagca gaagccaaga	120
tcctccccca aaccctggat	ttatctcaca tccaacctgg	cttctggagt ccctactcgc	180
ttcagtggca gtgggtctgg	gacctttac tctctcacaa	tcagcagcat gggggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg	ccagcagtgg aatactaacc	cacccacgtt cggtgttggg	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

30

gacgtgaagc tcgtggagtc	tggggaggc tttagtgaagc	ttggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtcag cctctggatt	cactttcagt agctatgcca	tgtcttgggt tcgcccagact	120
ccggagaaga ggctggagtg	ggtcgcaacc attagtagtg	gtggtgtaa cacctactat	180
ccagacagtg tgaagggtcg	attcaccatc tccagagaca	atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagttgaa	gtctgaggac acggccatgt	attactgtgc aagaaggat	300
tactacggta ctatgttgc	tatgtttgc tactggggcc	aaggactct ggtcactgtc	360
tctgc			365

<210> 276

<211> 319

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 276

gaaaatgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggggaa aaaggtcacc	60
atgacctgta gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcaagc	120
acctccccca aactctggat ttatgacaca tccaaactga cttctggagt cccaggtcg	180
ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcaacat ggaggctgaa	240
gatgttgcca cttattactg tttcaggggg agtgggtacc cactcacgtt cggctcgaaaa	300
acaaaattgg aaataaaaac	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 gggggggaggc ttagtgaggc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agatatacca tgtcttgggt tcgcccagaca	120
ccggagaaga ggctggagtg ggccgcaacc attaatagtg gtggtagtaa cacctactat	180
ccagacagtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc	240
ctgcaaatga gcagtctgaa 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 ctccaggggaa aaaggtcacc	60
atgacctgta gtgccagctc aagtgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcaagc	120
acctccccca aactctggat ttatgacaca tccaaactga cttctggagt cccaggtcg	180
ttcagtggca gtgggtctgg aaactcttac tctctcacga tcagcaacat ggaggctgaa	240
gatgttgcca cttattactg tttcaggggg agtgggtacc cactcacgtt cggctcgaaaa	300
acaaaattgg aaataaaaac	319

35 <210> 279

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 279

caggtgcaac tgcagcagcc tgggtctgtg ctggtagggc ctggagatcc agtgaagctg	60
tctgtcaagg cttctggcta cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagc	120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attcatcctc atagtggtag tactaactac	180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgttagaca catcctccag cacagcctac	240
gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtgt aggtggcac	300
tacgactact ggggccaagg 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
ataaacctgca aggccagtca gagtgtaat aatgatgttag cttggtagcca acagaagcca	120
gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacactgg agtccctgat	180
cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcaacttca ccatacgcac tgtgcaggct	240
gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatacgct tcctcggac 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 tggtgctgag ctgtgaagc ctggggcctc aatgaagctg	60
tcctgtcaagg cttctggcta cacttcacc agctactgga taaaactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat attttcctg atactactac tactaactac	180
aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgttagaca catcctccag cacagcctat	240
atgcagctca gcagcctgac atctgacgac tctgcggctt attattgtgc aaggaggatc	300
tacgatggta cctacgatgc tatggattac tgggtcaag gaacctcagt caccgttac	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	caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggggga gaaggtctcc	60
	atgacctgca gtgccagctc aagttaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
	acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc	180
	ttagtggca gtgggtctgg gtcctttac tcttcacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
	gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagcaccc cccccacgtt cgaggggggg	300
	accaagctgg aaataaaaacg	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 tgcaagcagtc tggacctgag ctggtaagc ctggggcttc agtgaagata	60
	tcctgcaagg cttctggta ctcattcaact gactactaca tgcgtgggt gaagcaaagt	120
	cctgaaaaga gccttgagtg gattggagag attaattccta gcactggtgg tactacctac	180
	aaccagaact tcaaggccaa ggccacattg actgttagaca aatcctccag cacagcctac	240
	atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagggggt	300
	tacttcttgt actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca	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 tgacccagac tccactcaact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc	60
	atctcttgca agtcaagtca gagccttta gaaagtgtatg gaaagacata tttgaattgg	120
	ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgccataatct atctgggtgc taaactggac	180
	tctggagtcc ctgacagggtt cacgggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tttggggat tattattgtc ggcaaggat 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 agtgcacgctg	60
tcctgcaagg cttcggtcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca	120
cctgtgcattg gccttggaaatg gattggaggt attgatcctg aaactggtgg tactgcctac	180
aatcagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagccatc	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctggcgatc acttctgtac aagatggttt	300
tcttactggg gcccagggac 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 taatgtttcc ttagctgcat ctatggggca gagggccacc	60
atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctagct atagttatat gcactggtagc	120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcataatgt atgcataccaa cctagaatct	180
ggggttccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg aggaggatac tgcaacatata 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 tggtagatc tggggaggc ttatgtaaac ctggagggtc cctgaaactc tcctgtgcag cctctggatt cactttcaat gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct ccagagaagg ggctggagtg gggtgcatac attagtagtg gcagtagaaac catctactat gcagacacag tgaaggccc attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc ctgcaaataa ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagggttac tacggaaatgtt cctacgggtt tttcgatgtc tggggcacag ggaccacggc caccgtctcc tca	60 120 180 240 300 360 363
<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 tcctgtttcc ttagctgcat ctctgggca gagggccacc atctcatgca gggccagtca aagtgtcaat acatctagct atagttatat gcactggta caacagaagc caggacatcc acccaaactc ctcatcaggat atgcatccaa cctagagtct 15 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctggacag acttcaccct caacatccat cctgtggagg aggaggatac tgcaacatata tactgtcagc acagttggga gattccgtac acgttcggag gggggaccacaa gctggaaata aaacg	60 120 180 240 300 335
<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 ttccagcagtc aggacctgag ctggtaaac ctggggctc agtgaagata tcctgcaagg cttctggata cacattcaat gactacaaca tgcactgggt gaagcagagc catggaaagc gccttgagtg gattggatata tcatttcattt acaatggtgg tagtggctac aaccagaagt tcaagaggaa ggccacattg actgttagaca attccatccaa cacaacctac atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatcttat 30 gattacgaca cctgggttgg ttactggggc caaggactc tggtaactgt ccgtca	60 120 180 240 300 357
<210> 290	
<211> 337	
35 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
<220>	
<221> fuente	

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 290

gatgttgtgc tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc	60
atctcttgca agtcaagtca gagccttta tatagtatg gaaagacata tttgaattgg	120
ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaattct atctggtgtc taaactggac	180
tctggagtcc ctgacagggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc	240
agcagagtgg aggctgagga tttgggactt tattattgct ggcaaggtag acattttccg	300
5 tggacgttcg 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

gaagtgaaac ttgaggagtc tggaggaggc ttgggtcaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcctgtttg cctctggatt cacttcagt aactactgga taaaactgggt ccgccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa atcagaatga aatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagttgt	240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagacct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg	300
gggggctact ggggccaagg 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 tgcacagtc tccatccccc ctagctgtgt cagttggaga gaaggtaact	60
atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctactggcc	120
tggtaccagg agaaaccagg gcagtcctt aaactgctga tttactgggc atccactagg	180
gaatctgggg tccctgatcg ctccacaggc 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

ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 293

cagatccagt tgggtgcagtc tggacacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcaagg cttctggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct	120
ccaggaaaagg gtttcaaagtg gatggcctgg ataaacacct acactggaga gccaaacatat	180
gctgatgact tcaaggggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctct	240
ttgcagatca tcaacacctaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aaggatcgcc	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 tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc	60
atgacctgca ctgccagctc aagtgttaat tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccc	180
cctcgcttca gtggcagtggt gttctggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag	240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc gacgttcgggt	300
20 ggaggcacca agctggaaat caaac	325

<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 tggacacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcaagg cttctgatata taccttcaca gactttcaa tacactgggt gaggcagtct	120
ccaggaaaagg gtttcaaagtg gatggcctgg ataaacactg agactggta gccaaacagtt	180
gcagaagact tcaaggggacg gtttgccttc tctttggaga cctctgccag cactgccttt	240
ttgcagatct acaacacctaa aaatgaggac tggcaacat atttctgtgc tagggggcgt	300
tactacggcc atgactatgc tatggactac tgggtcaag gaaacctcagt 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	tccagcatacc	ctatctgcat	ctgtgggaga	aactgtcacc	60
atcacatgtc	gagcaagtgg	gaatttcac	aattattnag	catggtatca	gcagaaaacag	120
ggaaaaatctc	ctcagctccct	ggtctataat	gcaaaaacct	tagcagatgg	tgtgccatca	180
aggttcagt	gcagtggatc	aggaacacaa	tattctotca	agatcaacag	cctgcagcct	240
gaagattttg	ggacttattt	ctgtcaacat	tttggagta	ttccctccac	gttcgggggg	300
10 gggaccaagc	tggaaataaaa	acg				323

<210> 297
 <211> 357
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 297

gaagtgaagc	ttgaggagtc	tggaggaggc	ttgggtcaac	ctgggggatc	catgaaaactc	60
tcctgtgttgc	cctctggatt	cactttcagt	aactatttgg	tgaactgggt	ccggccagtct	120
ccagagaagg	ggcttgagtg	ggttgctgaa	attagattga	aatctaataa	ttatgcaaca	180
cattatgcgg	agtctgtgaa	agggaggttc	accatctcaa	gagatgattc	caaaaagtagt	240
gtctacatgc	aatgaacaa	cttaagagct	gaagacactg	gcattttatta	ctgtaccaga	300
ctctggact	ttgctatgga	ctactgggt	caaggaacct	cagtcacccgt	ctccatca	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

caaattgttc	tcacccagtc	tccagcaatc	atgtctgcat	ctccagggg	gaaggtcacc	60
atatccctgca	gtgccagctc	aagtgttaat	tacatataact	ggtaccagca	gaagccagga	120
tcctccccca	aaccctggat	ttatcgacaca	tccaacctgg	cttctggagt	ccctgtctgc	180
ttcagtggca	gtgggtctgg	gacctttaac	tctctacaa	tcagcagcat	ggaggctgaa	240
gatgctgcca	cttattactg	ccagcagttat	catagttacc	cgtggacgtt	cggtggaggc	300
35 accaagctgg	aaatcaaaac					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 taaaaagatc tggccctggg atattgcago cctcccaagac cctcagtctg	60
acttgttctt tctctgggtt ttcaactgagc acttttggta tgggtgttagg ctggattcg	120
cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacagattt ggtgggatga ttataagtgac	180
tataaccagg ccctgaagag tcggctcaca atctccaagg atacctccaa aaaccaggta	240
ttccctcaaga tggccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaatc	300
ggatattact ccggtagtag ccgttgctgg tacttcgatg tctggggcac agggagcacg	360
gtcaccgtct cctca	375

<210> 300
 15 <211> 323
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 300

agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttgcc	60
ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgtatgtag cttggtagcca acagaagcca	120
gggcagtctc ctacactgtc gatatccat gcaccaatc gctacactgg agtccctgat	180
cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcaacttca ccatcagcac tgtgcaggct	240
gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gttatacgct ctccgttcac gttcggaggg	300
25 gggaccaagc tggaaaataaa acg	323

<210> 301
 <211> 350
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

35 <400> 301

caggttcagc tgcaaacatc tgacgctgag ttgggtgaaac ctggggcttc agtgaagata	60
tcctgcaagg ctgctggata caccttcaact gaccttacta ttcaactgggt gaaacagagg	120

cctgaacagg gcctggagtg gattggatat atttatcctg gagatagtaa tactaagtac	180
aatgagaagt tcaaggcca ggccacattg actgcagata aatcctccag cactgcctat	240
atgcagctca acagcctgac atctgaggat tctgtagtgt atttctgtgc aagaatgatt	300
actccttact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtttc	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 tccagccccc ctatctgcct ctgtgggaga aactgtcacc	60
atcgcatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttaa catggatca gcagagacag	120
ggaaaaatctc ctcagctccc ggtctataat gcaaaaacct tagcagttgg tgtgccatca	180
agtttcagtg gcagtggctc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
gaagattttggagttatta ctgtcaacat ttttggata ctccctccgac 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
tcctgtgttgc cctctggaat catttcagt aactactggta tgaattgggt ccggcagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttattcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaaagtagt	240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg	300
cactattact atgctatgga ctactgggtt caaggaacct cagtcaccgt ctccctca	357
30 <210> 304	
<211> 323	
<212> ADN	
<213> Secuencia artificial	
35 <220>	
<221> fuente	
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"	
<400> 304	

gatatccaga tgacacagac tacatccctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gtgcgaagtca gggcatttagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaaactg ttaaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtccccatca	180
aagttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggAACCT	240
gaagatatacg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtacac gttcggaggg	300
gggaccaagc tggaaataaaa 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 tgggggagtc tggggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgcgtttgggt tcgcccagact	120
ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcagcc attaatagta atggtggtag cacctactat	180
ccagacactg tgaagggccg actcaccatc tccagagaca atggcaagaa caccctgtac	240
ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acagccttgtt attactgtgt aaggatgtat	300
ggttactacg ttttcttgc ttactggggc caaggactc tggtaactgt 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	
gacatccaga tgacacaatc ttcatccatc ttgtctgtat ctctaggagg cagagtcacc	60
attacttgca aggcaagtga ccacattaat aattggtag cctggtatca gcagaaacca	120
ggaaatgctc ctaggcttt aatatctggt gcaaccagg tggaaactgg gttccctca	180
agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca gcattaccag tcttcagact	240
gaagatgttg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta ctcccccac gttcgggtgt	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

caggtgcagc tgaaggcagtc aggacactggc ctatggcgccctcacacagag cctgtccatc	60
acatgcactg tctctgggtt ctcattaacc agctatggtg tagactgggt tcggcagtct	120
ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatgggtg gtggaaagcac aaattataat	180
tcaagctctca aatccagact gagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agtttctta	240
aaaatgaaca gtctgcaaacc tcatgacaca gccatgtact actgtgccag tggagactac	300
gatggtagcc tctggtttgc ttactggggc caaggactc tggtaactgt 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

15

gatattgtga taacccagga tgaactctcc aatcctgtca cttctggaga atcagttcc	60
atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta tataaggatg ggaagacata cttgaattgg	120
tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctcctgatct atttcatgtc caccctgtca	180
tcaggagtct cagacccggtt tagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac cctggaaatc	240
agtagagtga aggctgagga tgtgggtgtg tattactgtc aacaacttgt agagtatcct	300
cgacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaacc	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

30

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttatgtaaac ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgttag cctctggatt cactttcaat agctatggca tggatgggt tcggcagact	120
ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtaactt cacctactat	180
ccagacagtg tgaaggggac attcaccgtc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
ctgcaaataa gtctgttgc acatgttgc acatgttgc attactgttc aagacatggg	300
tggggctggg gccaaggac tctggtaact 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 gaatattcac aattattnag catggtatca gcagaaacag	120
ggaaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaagcct tagcagatgg tgtgccatca	180
aggttcagtg gcagtggtac aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct	240
gaagattttg ggagtttatta ctgtcaacat ttttggagta ttctccgac gttcggtgga	300
5 ggcaccaagg 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 ttgggtgcaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcctgtgttgc cctctggatt cacttcagt aactactgga tgaactgggt ccggccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagattga aatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaaagtagt	240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaagagtt gaagacactg ccatttatta ctgtaccagg	300
cactatgact atgctatgga ctactgggtt caaggaacct cagtcaccgt ctctctca	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 gaatattcac aattattnag catggtatca gcagaaacag	120
ggaaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca	180
aggttcagtg gcagtggtac aggaacacaa tattctctca ggatcaacag cctgcagcct	240
gaagattttg ggagtttatta ctgtcaacat ttttggagta ttctccgac gttcggtgga	300
5 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 ttggtaacaac ctggaggatc catgaaactc	60
tcctgtgttgc cctctggatt cactttcagt gactactgga tgaactgggt ccggccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtt ggttgctgaa attagattga tatctaataa ttatgcaaca	180
cattatgcgg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaaagtgt	240
gtctacctgc aaatgaacaa cttaaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtaccagg	300
cactattact atgctttgga ctactgggtt 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 tccatccccc ctaactgtgt cagttggaga gaaggttact	60
tttagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtacca atcaaaaagat ctacttggcc	120
tggtaccaggc agaaaaccagg gcagtcctt aaactgctga tttactgggc atccactagg	180
20 gaatctgggg tccctgatecg ctgcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctggcc	240
atcagcaatg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat	300
cgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaaac 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 ctgtgaagc caggggcctc agtcaagttg	60
tcctgcacag cttctggctt caacattaat gacacattt accattgggtt gaagcagagg	120
cctgaacagg gcctggagtg gatttggagg attgatcctg cgaatgtta tactaaatat	180
gaccgcagg tccaggcaca ggccacttta acagcagaca catcctccaa cacagcctac	240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgg tagggggat	300
35 gcttactggg gccaaaggac tctggtcact gtctctgca	339

<210> 316

<211> 313

<212> ADN

ES 2 741 936 T3

<213> Secuencia artificial
<220>
<221> fuente
5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"
<400> 316

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggggga ggagatcacc	60
ctaacacctgca gtgccagttc gagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acttctccca aactcttgat ttatacgaca tccaacctgg cttctggagt cccttctcgc	180
ttagtggca gtgggtctgg gacctttat tcttcacaa tcagcagtgt ggaggctgaa	240
gatgctgccc attattactg ccatcagtgg agtagttca cgttcggctc ggggacaaaag	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

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtaaagc ctgggggttc agtgaagatg	60
tcctgttaagg cttctggata cacattcaact gactcctaca tgaactgggt gaagcagagt	120
catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta acaatggtgg tgctagctac	180
aaccacaagt tcaaggggcaa ggccacattg acagtagaca aatccctcag cacagcctac	240
atgcgcctca acagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgttc aagatctgga	300
gacctttatt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca	360

25 <210> 318
<211> 320
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
30 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"
<400> 318

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtataagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgtcgc	180
ttagtggca gtgggtctgg gacctcttac tcttcacaa tcagcaacat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaccc caccacgtt cggagggggg	300
35 accaagctgg aaataaaaacg	320

<210> 319

ES 2 741 936 T3

<211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

10 <400> 319

10	gagggtccagt tgcaaacagtc tggacacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
	tcctgcagg cttctggata tatatttact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
	caaggaaaaga gccttagagtg gataggagaa gttaatccta acactggtgg tattggctac	180
	aatcagaaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgttagaca agtcctccag cacagcctac	240
	atggacacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatggc	300
	aattatttgct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctccctc a	351

<210> 320
 <211> 334

15 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 320

20	gatatttgta tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttggAAC atcagcttcc	60
	atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgtattgg	120
	tatctgcaga agccaggcca gtctccctcg ctccgtattt atcagatgtc caaccctgcc	180
	tcaggagtcc cagagagggtt cagtagcagt gggtcaggat ctgatttcac actgagaatc	240
	agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaaatct 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

35	gagggtgcagc tggtgagtc tgggggagac tttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aactatggca tgtctgggt tcgcccagact	120
	ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtgc gtggtaactt cacctactat	180
	ccagacagtgc tgaagggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac	240
	ctgcaaataatgc gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgtt aggacagtcc	300
	tataatgtact acgtctcgat tqcttattqq qcccaaqqqa ctcaggtcac 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

gatgttgtga tgacccaaac tccactatcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaaggctcc	60
atctcttgca gatcttagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct ccaaagttc caaccgattt	180
tctgggtcc cagacagggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac tctcaagatc	240
agcagagtgg aggctgaaga tctggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct	300
15 cccatgttcg gaggggggac caggctggaa ataaaacg	338

<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 tggggctgag cttctgaagc caggggcctc agtcaagttg	60
tcctgcacag cttctggcct caacattaaa gactactata tacactgggt gtaccagagg	120
cctgaacagg gcctggagtg gatttggaaagg attgatcctg agagtataa tactttat	180
gacccgaagt tccagggcaa ggccagtata acagcagaca catcctccaa cacagcctac	240
ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgcctgtct attactgtac tactaataacc	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

gatgtttga	tgacccaaac	tccactctcc	ctgcctgtca	gtcttggaga	tcaaggctcc	60					
atctcttgca	gatcttagtca	gagcattgtta	catacgatgt	gaaacaccta	ttttagaatgg	120					
tacctgcaga	aaccaggcca	gtctccaaag	ctcctgatct	acaaaagttc	caaccgattt	180					
tctgggtcc	cagacagggtt	cagtggcagt	ggatcaggga	cagatttcac	actcaagatc	240					
atagagtggtt	aggctgagga	tctggagtt	tattattgtt	ttcaaggttc	acatgttcca	300					
ttcacgttcg	gctcggggac	aaagttggaa	ataaaac			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						tgcaaacagtc	tggagctgaa	ctggtaaggc	ctgggacttc	agtgaagggtg	60
tcctgcaaga						cttctggata	cgccttcact	aattacttga	tagatgggt	aaagcagagg	120
cctggacagg						gccttgagtg	gattgggtg	attaatcctg	gaagtggtgg	tactaactac	180
aatgagaagt						tcaaggtaa	ggcaacactg	actgcagaca	aatcctccag	cactgcctac	240
atgcagctca						ccagcctgac	atctgatgac	tctgcggtct	atttctgtac	aagaaggat	300
ggttacttct						ttccctggtt	tgcttacttgg	ggccaaggga	ctctggtcac	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	tccatctcc	ctagctgtgt	cagttggaga	gaaggttact	60
atgagctgca						agtccagtca	gagccttta	tatagtagca	atcaaaagaa	ctacttggcc	120
tggtaccagc						agaaaccagg	gcagtcct	aaactgctga	tttactggc	atccactagg	180
aaatctgggg						tccctgatcg	cttcacaggc	agtggatctg	ggacagattt	cacttcacc	240
atcagcagtg						tgaaggctga	agacctggca	gttattact	gtcatcaata	ttatagctat	300
ccgctcacgt						tgcgtgtgg	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

caggtgcaac	tgcagcagcc	tgggtctgtg	ctggtgaggc	ctggagcttc	agtgaagctg	60
tcctgcaagg	cttctggcta	cacattcacc	agctactgga	tgcactgggt	gaagcagagg	120
cctggacaag	gccttgagtg	gattggagag	attcatccta	ataatggtag	tactaactac	180
aatgagaagt	tcaaggcCAA	ggccacactg	actgttagaca	catcctccAG	cacagcctac	240
gtggatctca	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcggtct	attactgtgc	aagatggact	300
5	ttgtttactt	actggggcca	aggactctg	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	tcaaggctcc	60
atctcttgca	gatctagtca	gagccttgta	cacagtaatg	gaaacaccta	tttactttgg	120
tacctgcaga	agccaggCCA	gtctccaaag	ctcctgatct	acaaagttc	caaccgattt	180
tctgggtcc	cagacaggtt	cagtggcagt	ggatcaggga	cagattcgc	actcaagatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tctggagtt	tatttctgct	ctcaaagtac	acatgttccg	300
tggacgttgc	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	tggtggagtc	tgggggaggc	ttagtgaagc	ctggagggtc	ccggaaaactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cactttcagt	gactatggaa	tgcactgggt	ccgtcaggct	120
ccagagaagg	ggctggagtg	ggttgcatac	attagtcgtg	gcagtagtac	catccactat	180
gcagacacag	tgaaggcccg	attcaccatc	tccagagaca	atgccaagaa	caccctgttc	240
ctgcaaatga	ccagtctaaG	gtctgaggac	acagccatgt	attactgtgc	aaggccttcc	300
aactggta	tgcgtgtctg	ggcgccaggc	acaacggtca	ccgtctccctc	a	351

<210> 330
<211> 340
35 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

ES 2 741 936 T3

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 330

5	gacattgtga tgcacagtc tccatcctcc cttagctgtgt cagttggaga gaaggttact	60
	atgacacctgca agtcccagtca gaggctttta tatagtagca atcaaaaagaa ctacttggcc	120
	tggtaccagc agaaaaccagg gcagtcctcct aaactactaa ttactgggc atccactagg	180
	gaatctgggg tccctgatcg cttcataggc agtggctctg ggacagattt cactctcacc	240
	atcagcagtg tgaaggctga agacctggca atttattact gtcagcaata ttatcgctat	300
	ccgctcacgt tcggtgctgg 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

5	caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggatcc agtgatgctg	60
	tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactggg tacactgggt gaagcagagg	120
	cctggacaag gccttgagtg gattggagtg attaattccta gaaacggtcg taacaattac	180
	aatgagaagt tcaagaccaa ggccacactg actgttagaca aatcatccag cacagctac	240
	atgcaactca gcagccccac atctgaggac tctgcggctt attactgtgc acgagaggat	300
	tacgacgggg gggactatgc tatggactac tggggtcaag 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

5	gatatccaga tgacacagac tacatccctcc ctgtcgccct ctctggaga cagggtcacc	60
	atcagttgca gtgcaagtca gggcattaac aattattnaa actggtatca gcagaaacca	120
	gatggaaactg ttacactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtccccatcc	180
	agttcagtgc agtgggttc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggAACCT	240
	gaagatattt ccacttaacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcggtgga	300
	ggcaccaagc tggaaatcaa 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	ctggtaaagc	cgggggccttc	agtgaagata	60
tcctgcaaga	cttccggaaa	cacatacact	gaatacacca	tgcagtgggt	gaagctgagc	120
catggaaaga	gccttgagtg	gattggaggt	attaatccta	acaatggtat	tactagttac	180
aaccagaagt	tcaaggcCAA	ggccacattg	actgttagaca	agtccctccag	cacagcctac	240
atggagctcc	gcagcctgaa	atctgaggat	tctgcaagtct	attactgtgc	aagagcggga	300
cttggtaact	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 20

gatgttgtga	tgacccaaac	tccactctcc	ctgcctgtca	gtcttggaga	tcaaggcctcc	60
atctcttgca	gatctagtca	gagccttgta	cacaataatg	gaaacaccta	tttacattgg	120
tacctgcaga	agccaggcca	gtctccaaac	ctcctgatct	acaaagtttc	caaccgattt	180
tctggggtcc	cagacaggtt	cagtggcagt	ggatcaggga	cagatttcac	actcaagatc	240
agcatagtgg	aggctgagga	tctgggactt	tatttctgct	ctcaaagtac	acatgttcc	300
cggacgttcg	gtggaggcac	caagctggaa	atcaaac			337

<210> 335
 <211> 357

25 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

30 30 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 335	
-----------	--

35 35

caggtccagc	ttccgcagtc	tggggctgaa	ctggcaaaac	ctggggcctc	agtaaaaatc	60
tcctgcaagg	cttctgggtt	caccttact	tcctactgg	tgcactgggt	aaaacagagg	120
cctggacagg	gtcttggaaat	gattggatac	attaatccta	gcactgatta	tactgagttac	180
aatcagaagt	tcaaggacaa	ggccacattg	actgcagaca	aatcctccag	cacagcctac	240
atgcaactgg	gcagcctgac	atctgaggac	tctgcagtct	attactgtgc	aagatcttcc	300
tacggtagta	gcccctttga	ttattggggc	caaggctcca	ctctcacagt	ctcctca	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 tgcacagtc tccatctcc ctagctgtgt ctgttggaga gaaggtaact	60
atgaactgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggtaccaggc agaaaccagg gcagtctccct aaactgctga ttactgggc atccactagg	180
gattctgggg tccctgatcg cttcacagggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgagggctga agacccggca gtttattact gtcagcaata ttatagttat	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 catgaaaactc	60
tcttgcgtg cctctggatt cacttttagt gacgcctgga tggactgggt ccgccagtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg gtttgctgaa ataagaagca aagctaataa tcatgcaaca	180
tactatgctg agtctgtgaa agggagggttc accatctcaa gagatgattc caaaagttagt	240
gcctacctgc aaatgaacag cttaagagct gaagacactg gcatttatta ttgtgtttca	300
25 acagggactt cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca	348

<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

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagtc aagttaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttatggagt ccctctcg	180
ttcagtggcc gtgggtctgg gaccttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcattgg agtagtaacc cacccacgtt cggtgctgg	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	
gaggttccagc tgcaaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggaga cacattcaact gactacaaca tacactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaaga gccttagatg gataggagaa gttaatccta acattggtgg tattggctat	180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgttagaca agtcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aatggggagg	300
tggtacttcg atgtctgggg cgccaggacc acggtcaccg tctctca	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 tgacccagtc tccactctcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctccgtatct acagagttc caaccgattt	180
tctggggtcc cagacagggtt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcacgatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tatttctgtct ctc当地atc acatcttct	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"	

ES 2 741 936 T3

<400> 341

gagggtccagc tgcagcagtc tggacctgag atggtaaagg ctgggggttc agtgaagata	60
tcctgcaagg cttctggata cacattcaact gactactaca tgcactgggt gaaacagagc	120
catggaaaaga gccttgagt gattggacgt gttaatacta acaatggtgg aactagctac	180
gaccagaagt tcgagggcaa ggccacattg actgttgaca aatcttccag cacagcctac	240
atggagctca acagcctgac atctgaggac tctgaggctt 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

15

gatattgtga tgacccagtc tccactatcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc	60
atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acagagttc caaccgattt	180
tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagattcac actcacgatc	240
agcagagtgg aggctgagga tctggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatattctt	300
cggacgatcg gtggaggcac caagctggag atcaaacc	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 cttctggata cacattcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagt gattggagag attcatccta atagtggaa tactaattac	180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgttagaca catcctccag cacagcctac	240
gtggatctca gcagcctgac atctgaggac tctgaggctt attattgtgc aggtggtaac	300
tacgactact gggccaagg caccactctc acagtcctt ca	342

30

<210> 344

<211> 335

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

ES 2 741 936 T3

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 344

gacattgtgc tgacccaatc tccagttct ttggctgtat ctctaggca gaggcccacc	60
ataccctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagtttat gcactggcac	120
cagcagaaac caggacagcc acccaaagtc ctcatctatc gtgcattccaa cctagaatct	180
gggatccctg ccaggtttag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat	240
cctgtggagg atgaagatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgtac	300
5 acgttcgggg gggggaccacaa 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 ctggggatcc agtgaagatg	60
tccgtcaagg cttctggcta caccttacc agctactgga tgcactgggt gaaacagagg	120
cctggacagg gtctggaatg gattggcgct ttttatcctg gaaacagtgg tacttattac	180
aaccaaaaat tcaaggacaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgcctac	240
atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggctt attactgttc aagatcaggg	300
5 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 ctccagggggaa gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagctc aagtgtgagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgtcgcc	180
ttcagtgccca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggagactgaa	240
gatgtgcaca cttattactg ccagcagtgg agtaataccc cacccacgtt cggctcggtg	300
5 acaaagttgg aaataaaaac	319

<210> 347

<211> 348

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 741 936 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 347

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcagg cttctggata cacattcaact gaccacaaca tacactgggt gaaacagcac	120
caaggaaaaga gccttagatg gataggagaa attaatccta acactggtgg tactggctac	180
aaccagaagt tccaaggcaa ggccacaatg actgttagaca 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 taacccagga ttagtctctcc aatcctgtca cttctggaga atcagttcc	60
atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta tataaggatg ggaagacata cttgaattgg	120
20 tttctgcaga gaccaggaca atctcctcag ctcctgatct atttgatgtc caccctgtca	180
tcaggagtct cagaccgggt 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 tggggagtc tggggggagac tttagtgaagc ctggggggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacttcaagt agctatggca tgtcttgggt tcgcccagact	120
ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtactta cacctactat	180
ccagacagtg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtat	240
ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgttc aagacatgg	300
35 tggggctgg gccaaggcac 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 tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gtgccagtc aagtgttagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgtcg	180
ttagtggca gtgggtctgg gacctttaac tcttcacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaccc cacccacgtt cggctgggg	300
acaaaagttgg aaataaaaac	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 cacattcaact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
caaggaaaga gcctagagt gataggagaa attaatccca acactggtgg tactggctac	180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agttttccag cacagcattc	240
attgagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcaatct attactgtac aagagggggt	300
tacgaccact attggtaactt cgatgtctgg ggccgcaggga ccacggtcac cgtctctca	360

25 <210> 352

<211> 335

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 352

gacattgtgc tgacccaatt tccagttct ttggctgtgt ctctaggcga gagggccacc	60
ataccctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagtttat gcactggttc	120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcacccaa cctagaatct	180
gagatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caccattaat	240
cctgtggagg ctgatgtatgt tgcaaccttat tactgtcagc aaagtcatga ggatccgtac	300
35 acgttcggag gggggaccaa gatggaaata aaacg	335

<210> 353

ES 2 741 936 T3

<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 taccttacc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg	120
	cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttacccctg gaaagaatga tactacctac	180
	aaccagaagt tcaaggcaca ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactttatac	240
	atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggctt attactgtac aagatctgga	300
	aagggttact ttgcttactg gggccaaggc actctggtca 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

25	gatgttgtga tgacccagtc tccactatcc ctgcctgtca gtcttgaga tcaaggctcc	60
	atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg	120
	tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttca acccgattt	180
	tctgggtcc cagacagggtt cagtgccagt ggatcaggga cagatttac actcaagatc	240
	acgacagtggtt aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcc	300
	ccgacgttccgtt gtggaggcac caaactggaa atcaaacc	337

<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

35	caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cttcccagac cttcagtcgt	60
	acttggtttt tctctgggtt ttcaactgagc acttctggta tgggtgttag ctggattcgt	120
	aagacttcag gaaagggtct ggaatggctg gcacacattt tctggatga tgacaagtgg	180
	tataatccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg ctacccatc caaccaggta	240
	ttcctcatac tcaccagtgtt ggatactgcc gatactgccatactactg tgctaccc	300
	tatggtctctt actttgccta ctggggccaa ggccaccactc tcacagtcctc 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 tgcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt ctgttggaga gaaggtaact	60
atgaactgctcg agtccagtc gaggctttta tataatagca atcaaaagaa ctacttggcc	120
tggttaccaggc agaaaaccagg gcagtctcct aaactgctga ttactgggc atccactagg	180
gattctgggg tccctgatcg ctgcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagtg tgagggtctga tgacccggca gtttattact gtcagcaata ttttaactat	300
ccgctcacgt tcgggtgctgg gaccaagctg gagctgaaac	340

<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
tcttgcgtcg cctctggatt cacttttagt gacgcctgga tggactgggt ccgcgcgtct	120
ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa ataagaagca aacctaataa tcatgcaaca	180
tactatgctg agtctgtgaa agggagggttc accatctcaa gagatgattc caaaagttagt	240
gcctacctgc aaatgaacag cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtgtttca	300
acagggactt cttaactgggg ccaaggact ctggtcactg 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

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggggga gaaggtcacc 60
 atgacctgca gtgccagtc aagtataagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120
 acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgtcg 180
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcaacat ggaggctgaa 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaccc cacccacgtt cgaggggggg 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
 caaggaaaaga gccttagatg gataggagaa gttaatccta acactggtgg tattggctac 180
 aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgttagaca agtcctccag cacagctac 240
 atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatggc 300
 aattattgct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctccctc 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 tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtca 60
 ctcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctattaa gctggttcca gcagaaacca 120
 gggaaatctc ctgagaccct gatctatcgt gcaaacagat tgatagatgg ggtcccatca 180
 agttcagtg gcagtgatc tggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtt 240
 gaagatatgg ggatttatta ttgtctacag tatgtatgatg 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

	gagggtccacc tacaacagtc tggacctgaa ctgggtgaacc ctgggttctc agtgaagata	60
	tcctgcaagg ctgctggata cacattcaact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc	120
	catggaaaaga gacttgagtg gattggaaat atttaccta acaatggtgg tgctggatac	180
	aaccagaact tcaaggacaa ggccacattg actgttagaca agtcctccag cacagcctac	240
	atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtctt attactgtgc aagatccatt	300
5	actgcggctt ggtttgccta 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 tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccaggggga gaaggtcacc	60
	atgacctgca gtgccagtc aagtgttaatg tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc	120
	acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc	180
	ttcactggca gtgggtctgg gacctttaac tcttcacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
	gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtagcc caccacgtt cggtgctgg	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

	gagggtccagg tgcaacagtc tggacctgag ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg	60
	tcctgcaagg cttctggata cacattcaact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac	120
	caaggaaaaga gccttagatgt gataggagaa attaattcata acactggtgg tactggctac	180
	aaccagaagt tcaaagacaa ggccacattg actgttagaca agtcctccag cacagcctac	240
	atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtctt attactgtgc aagaattccc	300
	tccctgagac gatactactt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctctca	360

<210> 364
<211> 335
35 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

ES 2 741 936 T3

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 364

gacc ttgtgc tgac acagtc tcct gttcc tt agct gtat ct ctggggca gagggccacc	60
at ctcatgca gggccagcga aagt gtcagt acat ctggct at agttat at gca ctgg tac	120
caac agaa ac caggac agcc acccaa actc ctc atct atc ttgcatccaa cctc gaat ct	180
gggg tccctg ccagg ttcag tggc agtggg tctggg acag ac tt cacc ct caac atccat	240
cctgtggagg aggaggatgc tacaacctat tactgtcagc ac agtaggga gcttccgtac	300
5 acgtt cggag gggg accaa 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

cagg ttactc tgaa agagtc tggc ctggg atatt gcagc cctccc agac cctc agtctg	60
actt gttt ct tctt gggg tt cactgatc actt atggta taggat tagg ctgg attc gt	120
cagc cttc ag ggaagg gtct ggagtggctg gcac acat tt ggtggaa tga taata agt ac	180
tata acac ag ccctga agag cggc tcaca atctcc aagg atac ctccaa caac cagg ta	240
ttcctcaaga tcgcca atgt ggac actgca gata ctgcca cata ctactg tgctc gaat g	300
gtct actat g attac gacgg gggg ttgct tact gggg cc aagg gact ct ggtc actg tc	360
6 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

gacattt gtgc tgac ccaatc tcc agat tt ttgg ctgt gt ctct agggca gagggccacc	60
at atc ctgca gagc cagtga aagt gttg at agt atggca at agttt at gca ctgg tac	120
cagc agaa ac caggac agcc acccaa accc ctc attt atc gtgcatccaa cctc gaat ct	180
gggatccctg ccagg attc ag tggc agtggg tctagg acag ac tt cacc ct cacc at	240
cctgtggagg ctgat gatgt tgca acctat tactgtcagc aa agta tga ggatccgtac	300
7 acgtt cggag gggg accaa 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	tggactgtg	ctggcaaggc	ctggggcttc	agtaaggatg	60
tcctgcaagg	tttctggcta	caccttacc	agctactgga	tgcactgggt	aaaacaaagg	120
cctggacagg	gtctggaaatg	gattggcgct	atttatccctg	gaaatagtga	tactagctac	180
aaccataagt	tcaaggcCAA	ggccAAactg	actgcagtca	catctgccAG	cactgcctAC	240
atggagctca	gcagcctgac	aatgaggac	tctgcggTct	attactgtac	aagatctggg	300
acgggctggT	ttgcttactg	gggccaaggG	actctggTca	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 20

gacattgtgc	tgacccaATC	tccagTTCT	ttggctgtgt	ctctaggaca	gagagccACT	60
atcttctgca	gagCCAGCCA	gagtgtcgat	tataatggaa	ttagttatat	gcactggTTC	120
caacaaaaAC	caggacAGCC	ACCCAAACTC	CTCATCTATG	CTGCATCCAA	CgttcaATCT	180
gggatCCCTG	CCAGGTTCAg	TGGCAGTGGG	TCTGGGACAG	ACTTCACCCt	caacatCCAT	240
cctgtggagg	AGGAAGATGc	TGCAACCTT	TACTGTcAGC	AAAGTATTGA	GGATCCTCCG	300
acgttCGGTG	GAGGCCACAA	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 35

caggtccAGC	tgcagcagTC	tggacCTGAG	ctggTgAAAC	ctggggCCTC	agtgaAGATT	60
tcctgcaaAG	tttctggCTA	cgcattcAGT	agttcttGGA	ttaactggGT	gaagcAGAGG	120
cctggacAGG	gtcttgAGTG	gattggACGG	atttatccTG	gagaaggTGA	tactaACTAC	180
agtggGAATT	tcgagggCAA	ggccACACTG	actgcAGACA	aatcCTCCAC	cacAGCCTAC	240
atgcAGCTCA	gcagtctgAC	ctctgtggAC	tctgcggTct	atttctgtac	aaggAGACTA	300
gtcatggACT	actggggCCA	aggCACCGCT	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 tgacccagtc tccatcatacc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc	60
atcaacttgcc gggcaagtgc gaacattaac agcaatttag tttggtatca gcagaaacca	120
gggaaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccaatt tggcagatgg ggtccccatca	180
aggttcagtgc cagtggtatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagatttttgc caacttacta ctgtcaacat ttttgggtta ctccctggac gttcggtgga	300
10 ggcacccaagc 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"

<400> 371

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggc	60
tccctgcaagg cttctggata caccttcacc gactacaata tgtactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag atcaacccta acaatggtgg cacagcctat	180
aatcagaagt ttaggggcaa ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatatgat	300
aaggggtttg actactgggg ccaaggcacc actgtcacag tctccatcag	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 ggctccatcat ctatgataca tccaaattgc ccagtggcat cccagccagg	180
ttcagtggca gtgggtctgg gacagacttc actctcacca tcagcagcct agagcctgaa	240
gattttgcag tttattactg tcagcagtg agtagtaccc 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

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggcttagt gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggcc	60
tccctgcaagg cttctggata caccttcacc gactacaata tgcactgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagag atcaacccta acattggtagt cacaggctat	180
aaccagaagt ttaagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240
atggagctga gcaggcttagt atctgaccac acggccgtgt attactgtgc gagaacctat	300
agttactata gttacgagtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggcac tgtctttca	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 tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggccga gagggccacc	60
atcaactgca agtccagcca gagtcttctc tacagctcca accagaagag ctacttagct	120
tggtaccagc agaaaccagg acagccctct aagctgctca tttactggc atctaccgg	180
25 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agegggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtaagcaatc ttataatctt	300
cgacgttcg 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

gaagtgcagc tggtgcaagg tcctgcaagg cctggaaagg aacgaggagt atggagctga agtaactact
 tggtgcaagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggccac cgtgaagata 60
 tgtctggata cacttcaca gaccacacta tacactgggt ggcacaggcc 120
 ggcttgagtg gatggatac atctaccctc gtgatggtag cacaaaatac 180
 tcaaaggcag agtcaccatc accgcccaca cgtccacgga cacagcctac 240
 gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatcatat 300
 ttgactactg gggccaaggc accactgtca cagtctcc 352
 ag
 <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 tccagactt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcc
 atcacctgcc gggccagtca gagcattggg actagcatac actggtagcca gcagaaacca 60
 gatcagtctc caaagctct catcaagtat gcttccgagt ccatctcagg ggtccccctcg 120
 agttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca ccatcaatag cctggaagct 180
 gaagatgctg caacgtattt ctgtcagcaa agtaatagct ggccactcac gttcggtcaa 240
 gggaccaagc tggagataaa ac 300
 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 tggtgcaagg tcctgcaagg cctggacaag ggcttgagtg gatggatac atcagcagtg
 tggtgcaagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcc 60
 tggata cacttcacc agaagctata tccactgggt ggcacaggcc 120
 ggcttgagtg gatggatac atcagcagtg gcaactggg cacaacctat 180
 aaccagaagt ttaagggcag ggtcaccagt accaggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggggg 300
 gtacggtaact tcgatgtctg gggccaaggc accacggtca cctctcc 352
 ag
 <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	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgttaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgta	aggcgagtca	ggacattaat	agttatttat	cctggttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtccct	gatctataga	gcaaacagat	tggtagatgg	ggtccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tggcacagat	tacactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttattta	ctgcctacag	tatgatgagt	ttcttcggac	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

caggtccagc	ttgtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtt	60
tcctgcaagg	cttctggata	caccttcaact	gactataata	tggattgggt	gcgccaggcc	120
cccgacaaa	ggcttgagtg	gattggatac	atctaccctg	acaatggtgg	cgcaggatat	180
aatcagaagt	tcaagggcag	agtcaccatt	accgtggaca	catccgcag	cacagcctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaagac	acggctgtgt	attactgttc	aagatccatt	300
actacggctt	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	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgttaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgca	aggcaagtca	gagcgttaat	aatgatgtag	cctggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagctccct	gatctatttat	gcatccaatc	gatataactgg	ggtccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tggcacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttattt	ctgtcagcag	gattatagct	ttcttcggac	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	ctggggccctc	agtgaaggtc	60
tcctgcagg	ttcttgata	cacccacc	agctactgga	tcaactgggt	gcgcacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gattggaaac	atcttccctg	acactactac	cacaaactat	180
aacgagaagt	ttaagggcag	ggtcaccctg	accagggaca	cgtccatcg	cacagcctac	240
atggagctga	gcaggctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagagtag	300
tacgatggta	cctacgatgc	tatggattac	tggggtcaag	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	tgacccagag	ccctgctaca	ctgtccctgt	cccctggaga	gaggggccaca	60
ctctcctgca	gggcttccga	gtccgtggat	tcctacggca	actccttcat	gcactggtag	120
cagcagaaac	ccggccaggc	ccctaggctg	ctgatctaca	gggcctccaa	cctggagtcc	180
ggcatccctg	ctaggttctc	cggatccggc	tcggcaccg	actttaccct	gaccatctcc	240
tccctggagc	ccgaggactt	cgccgtgtac	tactgccagc	agtcccacga	ggaccctac	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	cgtgaaggtg	60
tcctgccaaag	ccagcggtca	cacccacc	tcctactgga	tgcattgggt	gaggcaggct	120
cctggccaag	gactggagtg	gatggggcc	atctaccccg	gcaagtccga	caccacctac	180
aaccagaagt	tcaagggcag	ggtgaccatg	acacgggaca	cctccacctc	caccgtgtac	240
atggagctgt	cctccctgag	gtccgaggac	acccggctgt	actactgcgc	cagggtccggc	300
aagggttatt	tgcctactg	gggcacgggc	acactggta	ccgtgtctcc	c	351

35 <210> 384
<211> 340
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

5 <400> 384

gacatcgta	tgacccagtc	tccagactcc	ctggctgtgt	ctctggcga	gagggccacc	60
atcaactgca	agtccagcca	gagtttatta	tacagctcca	acccaaagaa	ctacttagct	120
tggtaccagc	agaaaaccagg	acagccctcc	aagctgctca	tttactgggc	atctaccgg	180
aaatccgggg	tccctgaccg	attcaagtggc	agcgggtctg	ggacagattt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tgcaggctga	agatgtggca	gtttattact	gtcatcaata	ttatagctat	300
ccgctcacgt	tcggtcaagg	caccaagctg	gaaatcaaac			340

10 <210> 385
 <211> 341
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 385

20

caggtgcagc	tggtgcaagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtt	60
tcctgcaagg	catctggata	caccttcaac	agctactgga	tgcactgggt	gcgcacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatggagaa	atccacccta	ataatggtag	cacaaactac	180
aacgagaagt	tcaagggcag	agtcaaccatg	accagggaca	cgtccacgag	cacagtctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagatggact	300
ttgtttactt	actggggcca	agggactctg	gtcaactgtct	c		341

<210> 386
 <211> 339

25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

30 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 386

gacatcgta	tgacccagac	ccctctgtcc	ctgcctgtga	ccccctggaga	acccggccagc	60
atctcctgca	ggtcctccca	gtccatcgta	cactccaacg	gcaacaccta	cctggagtgg	120
tacctgcaga	agccccggaca	gtccccccag	ctgtgtatct	acaagggtgtc	caataggttt	180
tccggagtgc	ccgacaggtt	ctccggatcc	ggatccggca	ccgacttcac	cctgaagatc	240
tccagggtgg	aggccgagga	cgtggggatg	tactactgt	tccagggcag	ccacgtgccc	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	cctcaccctg	60	
acctgcaccc	tctccgggtt	ctccctgtcc	acctccggca	tgggagtgtc	ctggatcagg	120	
cagccccctg	gaaaggctct	ggagtggctg	gcccacatct	tctgggacga	cgacaagtgg	180	
tacaaccctt	ccctgaagtc	caggctgacc	atctccaagg	acacctccaa	gtcccaggtg	240	
10	gtgtgtacca	tgaccaacat	ggaccccggt	gacacccgcca	cctactactg	cgctacatcc	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	tgacccagtc	ccccgattcc	ctggctgtga	gcctgggaga	gagggccacc	60
atcaactgct	agtccctccca	gtccctgctg	tacaactcca	accagaagaa	ctacctggcc	120
tggtaccagc	agaagcccg	acagccccc	aagctgctga	tctactgggc	ttccacaagg	180
gagtccggag	tgcccgatcg	gttcagcgga	tccggatccg	gcacccgactt	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

caggtgcagc	tggtccagtc	cggagctgag	gtgaagaagc	ccggccgcctc	cgtgaagggt	60
tcctgcaagg	ccagcggctt	caccttctcc	gatgcctgg	tggactgggt	gaggcaggct	120
cctggccaaa	ggctggagtg	gatggcggag	atcaggtcca	agcccaacaa	ccacgcccacc	180
tactacgccc	agagcgtgaa	gggcagggtg	accatcacaa	gggatacatc	cgcctccacc	240
gcctacatgg	agctgtcctc	cctgagggtcc	gaggacaccc	ccgtgtacta	ctgtgccagg	300
	accggaacct	cctactgggg	ccagggcaca	ctggtgaccg	tgtctcc	348

<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 ctgtcttgc ctccaggaga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttgac tataatggaa ttagctacat gcactggcac	120
caacagaaaac ctggccaggc tcccaggctc ctcatctatg ctgcattccaa cgtgcagagt	180
ggcatcccaag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactct caccatcagc	240
agccatagac ctgaagattt tgcaagttt tactgtcagc agagtattga ggatccctcg	300
acgttcggtg gaggcaccaa 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 tgggtgcagtc tggagcagag gtaaaaaagc cccggggagtc tctgaagatc	60
tcctgttaagg gttctggata cagcttacc agtccttggc tcaactgggt ggcggcagatg	120
ccccggaaag gcctggagtg gatggggaga atctatctg gtgagggtga taccactac	180
agcgggaact tcgaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac	240
ctgcacttggc gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtac aagaggacta	300
25 gtcatggact actggggcca aggccccctt gtcacagtc c	341

<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

gaaatttgt tgacacagtc tccagccacc ctgtcttgc ctccaggaga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgttgac tatgatggaa ttagctacat gcactggcac 120
 caacagaaac ctggccaggc tcccaggctc ctcatctatg ctgcacccaa cgtgcagact 180
 ggcacatcccag ccaggttcag tggcagtgaaa tctgggacag acttcactct caccatcagc 240
 agcctagagc ctgaagattt tgcaagtttat tactgtcagc agagtattga ggatctccg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa ggtggaaatc 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 ctggggccctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttcgac agctactgga tgcactgggt ggcacaggcc 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 ctggggccctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactgga tgcactgggt ggcacaggcc 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	tggtgcaagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtt	60
tcctgcaagg	catctggata	caccccaac	tactactgga	tgcactgggt	gccccggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggagaa	atccacccta	ataatggtag	cacaaactac	180
aacgagaagt	tcaagggcag	agtcaccatg	accaggac	cgtccacgag	cacagtctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagatggact	300
5	ttgtttactt	actggggcca	aggactctg	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	tggtgcaagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtt	60
tcctgcaagg	catctggata	caccccaac	agctactgga	tgcactgggt	gccccggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggagaa	atccacccta	atgatggtag	cacaaactac	180
aacgagaagt	tcaagggcag	agtcaccatg	accaggac	cgtccacgag	cacagtctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagatggact	300
	ttgtttactt	actggggcca	aggactctg	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	tggtgcaagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtt	60
tcctgcaagg	catctggata	caccccaac	agctactgga	tgcactgggt	gccccggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggagaa	atccacccta	atggatggtag	cacaaactac	180
aacgagaagt	tcaagggcag	agtcaccatg	accaggac	cgtccacgag	cacagtctac	240
atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagatggact	300
	ttgtttactt	actggggcca	aggactctg	gtcactgtct	c	341

<210> 398
<211> 341
35 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

ES 2 741 936 T3

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 398

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggccctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg catctggata caccttcaac agctactgga tgcactgggt ggcacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagaa atccacccta atagtggtag cacaactac	180
aacgagaagt tcaagggcag agtcaccatg accaggaca 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 tgggtgaaatc cggaggcgcc ctgggtcaac ctggaggatc cctcaggctg	60
tcctgtgccg cttccggatt caccttctcc gatgcctgga tggactgggt gaggcaggcc	120
cctggcaaag gactggaatg ggtgggcag atcaggtcca aacccaacaa ccacgcccacc	180
tactacgccc agtccgtgaa gggcaggttc accatctcca gggacgactc caagaactcc	240
ctgtacctgc agatgaactc cctgaagacc gaggacaccc cggtgtacta ctgcgttagg	300
accggcacct cctattgggg acagggcacc ctggtgaccg tgtccctcc	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
1 5

<210> 401

<211> 7

35 <212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<221> fuente

40 <223> /nota="Descripción de Desconocido: Péptido de epítopo 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 epítopo de anticuerpo"

20 <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:
 - 5 (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;
 - 10 (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
 - 15 (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:
 - 25 (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;
 - 30 (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
 - 35 (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.
- 40 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 químérico, anticuerpo con injertos de CDR, anticuerpo humanizado, anticuerpo multiespecífico, anticuerpo biespecífico, anticuerpo monovalente, anticuerpo multivalente, fragmento Fab, fragmento F(ab')₂, fragmento Fv y fragmento ScFv.
- 45 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.
- 50 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]_n, donde:
 - a) M comprende el anticuerpo monoclonal;
 - b) L comprende un conector opcional;
 - c) D comprende un fármaco, que es el agente citotóxico; y
 - 60 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|

(SEQ ID NO: 1)

transcrito 1, ARNm

GATCCCCGGCGCGTCCAGGCCTGGCGTGGTGTGATTCTGTCAAGGCCTGGCGCGCAGCGGGCGGTGACGGCTGCC
 CCCCCTCCCTCTACCCGGCGGACCCGGCTCTGCCCCCGCCAAAGCCCCACCAAGCCCCCGGCCCTCCCGCCGGTCCC
 AGCCCAGGGCGGGCGCAACCAGCACCATGCCTGGCTGAAGCCCTGCTCCAGCCCTCGCTGGCTGGCGCTCCGGCTACCG
 GACTCTCTTAGAGGCCCCAACCGTGGGAAGGACAAGCCCCAGGAATCGAGGGAGACAGATGGGAAGCTGACACCAGCCCC
 ACACCTGAGCCAGAACGAGGGTCCACTTTGTCAACACAGCCCCACCTTGAAAGCTGCTCAACCACCCGCTGCTTGA
 GGAATTCCCTACAAGAGGGCTGGAAAAGGGAGATGAGGGAGCTGAGGCCAGCACTGCCCTGCTGACCCACCTGACCC
 TCACCCCAAGTCCCCCTCCCGCTGGCCAACCCAGGACAGCCGCCCTGCTTACCAAGCCCCACTCCAGCCATGGCTGCC
 CCCACTAGGCCCCAGCTCAAGGAGGGACCCCTGGACTCCGAGCTCACAGCTCCCTATGCTTCGAATCACAGCTCCCC
 AGGGCCCAGCATGGCACTGCCCACCCCTAGGCCCAGGGAGATAGCCAGCACTACACCCCCCAGCAGAGGCTGGACACCAACCC
 AAGAGGGTCTGGAGACATGGGAAGGCCGTGGGTTGCAAGAGGTTGTCTCCAGGGCAGGGATGGGATCCAGGGGACCC
 ACCTCCCTCACAGCTCAGGAGATGAGGAGACCAACTACCACCCATCATCACCACCCATCACACAGTCCAGAC
 ACCAGGCCCCCTGTAGCCTGGAAATTCTCAGGCCAGAGGGCTCTGGACTCCCCCTACAGACCTCAGCTCCCCACTGATGTTG
 GCCTGGACTGCTTCTCTACATCTCTGCTCACCCCTGGCTATGGCTGAAATCAAGGCTCAGAATATCAGGCTCCGGAAAGGG
 GAGACAGTGAETGTGGAAGGCTGGGGGGCTGACCCACTGCCCTGGCCAACCCAGTCTTCTGCTGCCGGGCAAGTCAT
 CGCAGCCCCACCCACCAAGGCCCTGAGGTTCCAGGCTCCGGCTGGGCTGGGCCACCTGCACTTCCATTTCATTAC
 AACGCTATCTCCGTGGCTCCACTTCCCGTGTCACTTATGGAGATGTGACTGTCACCCAGCTCACCCAGGGTAGT
 GCCGCGCTTCATCTGCTGCACTGGCTACCCAGCTGAAGGGGCCAGGCATCTCACCTGTCATGCCAACCCAGGCTCTGG
 TTCAAAGGAGCCCCTGCTGCACTGGCTTGGGGGAGTGAATGGCAATGCCAACCCAGGCTGGGCCACCTGCACTTCCATT
 CGGGCAACTACAGCAACAACCTCACCTGCACTGGCTGCTTGGAGGCTGGGCCACCCAGGCTGGGCCACCTGCACTT
 GTTTCCGTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATCAATTGCAATGGGACAACGTGGAGGCCCCACCAAGTGTATGATTCT
 GGTGGAAATACCTGCCCAATTGAGGGCTGGCTAGGCTTGGGAAACACTCTTGTGAGGCTCAGTAUTGACAGCAGGGCAG
 CTGGCAGGATGGCCCTGGCTATGAGGCCCTCCAGCAGGGCATTGCTATGAGCCCTTGTCAAATACGGTAACCTCAGCAGC
 ACCACACCCACCTACCCCTGGGTAACACTGTGGAGTTCACTGGCTGGCTACACCCGGAGGCTGGCACCTGCACTT
 CGAGTGTGTGACCCCCACGACCCCCAGTGGAAATGAGACAGAGCCAGGCTGGAGGCTGGCACGGGAGATCACAGACT
 CGGCTGGCTGGTACTCTCTCCAACTGGCCAGGCCCTACGGCTGGCCAGGATTGTATCTGGGTGTGCACTGTGGAAAGAG
 GACAAGGCATCATGGCTGGACATCCGAGTGCCTGGCATAGGCCCTGGCTATGAGCTTACCTCTATGATGGGATGACCTGAC
 GGCCGGGTTCTGGGGCACTACTCAGGGCCCCCTGGCACTTCAAGCTCTTACCTCATGGCTATGTCACCCATTGAGCT
 AGTGGGACCCGGGACCTCACTGCTGGGCTACCCAGCAGGGCTTGTGTCATCCACTCTTGGAGTGGGGCAATGACACATGT
 CCGGAGCTGGCTGGAGATCCCCAATGGCTGGAAAGGCCATCGCAGGCTGGAGCTAGTGCACGGCACCCGGTGTCACTT
 CTACCCGGCTACCAAGTGTGGGATCCAGTGTCTCATGTGCCAGTGGGACCTAACTTGGAGTGGGACCTGCCCTCATGCC
 AGAGGGTGACTIONCTGGCACGATCTGGAGATGTGGAGCACAGGCCAGGCCCTCATATCCAGGCCCAAGTGTGGGG
 ACCGTGAATATATCTGTGACCAAGGTTTGTGCTATGGCAGCTCATCCTCACCTGCCATGATGCCAGGCTGGCAGGCC
 CAAGTGGAGTGAACGGGCCCTAAATGTCCTGGAAACAGCTCAAGGCATGCCATGGCTCAGTGCCCTGAGAATGGTGGCC
 GAAGTCTGAGAACGCAGCTACACCCAGCAGGGCCACCATCCACTCTCGTGTGCCCCCTGGCTATGTGCTGAAGGGCAGGCC
 AGCATCAAGTGTGTGCCCTGGCACCCCTCGCATGGAGTGTGGAGCACAGGCCAGGCCCTCATATCCAGGCCCAAGTGT
 AACACTCGCAGGCTGGATGTTGCCAAGGCACCTGTCGCCCTCAGCACCCGGATGCTGCCACATTGCACTGCCATCTT
 TGCCACTGGTGGCGATGGTGTGTTGGTAGGGAGGTGATACTCTACTTCTCCAGGCTCCAGGGAAAAAGCTCCCTGAGCTG
 CCCCCCCCCCGCCCCCGCTAACACCGCATACCATAGAGTCAGGCTTGTGAAATCCAACCTACGAGACTGGATCTCTTC
 CTTTGCAGGAGACGAGAGAAATATGAAGTCTCATCTAGGTGGGGGAGTGTAGGGAAACTCAACTCAGACTTGCACCAAGTCC
 AGCAGCAAGCTCTTGCTTCTGCTGTCCCCCTGCTATATACACCTAGGAGGAGATGCCACCAAGGCCCTCAAGAA
 GTTGTGCCCTTCCCCCGCTGGCATGCCACCATGGCTATTTCTGGGTGTCACTGCCACTTGGGCCCTTCATGGGCC
 TGTCAGGGGGCATCTACCTGTGGGAAGAACATAGCTGGAGCACAAGCATCAACAGCCAGCATCTGAGCTCCTCATGCC
 GACCAGCCTGGAAACACACTAGCAGAGCAGGGAGTACCTTCTCCACATGACCACCATCCGGCATGGCAACCTGCAGCA
 GGATTAACCTGACCATGGTGGGAACCTGACCCAGGGTACTCTCACAGCGCATACCAATGGCAAAACTCCCTCAACGGTGA
 CCTCTGGTAGTCTGCCATGCCAACATCACGCCCTGGAGGTCTAGTCTAAAGTCTGGACAGTTCTGCCCTG
 CCTGCTCCAGTGGAGGAGTAATTCTAGGAGATCTAACGGGTTCAAGGGGACCTACCCCACTCAGGTTGGCTTCC
 GGCAGCTCATGCTCCACACCAAGCAGGACAGCCATTCCACTGACCCACCTATACCCCTGAGGAAAGGGAGACTTCTCC
 ATGTTTATTAGTGTGCAACATCTCACCTTAATAGCCCTCTCCAAATTCCAGCCACTTGTCAAGGCTCTCTTGT
 ACTGTGTTATGGGATAAGGGAGGGGTGGCATATTCTGGAGAGGAGCAGAGGCTCAAGGACCCAGGAATTGGCATGGAAC
 AGGTGGTAGGAGAGGCCCCAGGGAGACGCCAGGGAGCTGGCTGAAAGGCCACTTGTACATGTAATGTTATGGGCTCTGG
 CTCCAGCCAGAGAACATCTTATTCTGTTTCTTATTAAAGGGTTTGGGAAAAA

FIG. 1A

Homólogo 6 relacionado con las convulsiones de *Homo sapiens* (SEZ6), variante de mRNA>gi|148839345|ref|NM_001098635.1| transcripto 2,

(SEQ ID NO: 2)

GATCCCCGGCGCCGTGCCAGGCGCTGGCCGTGGTGCCTGATTCTGTCAGGGCGTGGCGGGCAGCGGGCGGTGACGGCTGCGG
 CCCCCCGCTCCCTAACCCTGGCGACCCGGCTCTGCCCGGCCAACGCCCCACCAAGCCCCCGGCCCTCCCGCCGGTCCC
 AGCCCAGGGCGGGCCGAACCAAGCACCATGGCCGGTAGCCCTGCTGCTCTGCCCTCGCTGCTGGCGCTCTGGCTCACG
 GACTCTCTTAGAGGCCAACCGTGGGAAAGGACAAGCCCCAGGCATCGACGGAGACAGATGGCGAGCTGACAGCAGCCCC
 ACACCTGAGCAGCCAGAACCGAGGGCTCACTTTGTCACAAACAGCCCCACCTTGAGGCTGCTCAACCACCCGCTGCTGA
 CGAATTCCTTACAAGAGGGCTGGAAAAGGAGATGAGATGAGCTGAGGCCAGGACTGCCCTTCAGGCTGACCCACCTGACCC
 TCACCCCAAGTCCCCCTCCCCGCCCTGGCCAACCAAGGACAGCCGGCTGTCTTACAGGCCACTCCAGGCTGGGTA
 CCCACTCAGCCCCAGTCCAAGGAGGGACCTGGAGTCGGAGCTCAGAGTCCTCATGCTTCGAATCACAGCTCCCCAACCTCC
 AGGGCCAGCATGGCAGTGGCCACCCCTAGGGCCAGGGAGATAGGCCAGGACTACACCCCCCAGCAGAGCTGGACACAA
 AACAGGGTCTGGAGACATGGGAAGGGCTGGGTTGAGGAGGTTGTGCTCCAGGGCAGGGATCGGGATCCAGGGGACCATC
 ACCCTCCACAGCTTCAAGGAGATGAGGAGACCCACTACACCAACATCACACACACCATCACACAGTCCAGAC
 ACCAGGGCCCTTGAGTGGAAATTCTCAGGCCAGAGGGCTCTGGACTCCCCCTACAGACCTCAGCTCCCCACTGATGTTG
 CCCTGGACTGCTCTTCTACATCTGTCATGCCCTGGCTATGGCGTGGAAATCAAGGCTCCAGAATATCAGCCCTGGGAAGGG
 GAGACAGTGTGAGGGAGACATGGGAGGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGG
 CCCAGCCCCCACCACCAAGCAGGCCCTGAGGTTCCAGAGCTTCCAGGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 AAGCCTATCTCCTGAGCTGCCACTTCCCCGTCAGCTTATGGGAGATGACTGTCACCAGCCTCCAGGCTTCTGGGAGGCTGG
 GGGCGCTTCATTGTGCCACTGGCTACCAAGCTGAAGGGGCCAGGCATCTCACCTGTCTCAATGCCACCCAGGCTTCTGGGA
 TTCAAAGGAGGCCGTCTGCATGGCTTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 CGGGCAACTACAGCAACACCTCACCTGTCACGGCTCTTGGGCTCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGG
 GTTTCCTGGCAGAGGATGATGACAGGCTCATTCGGCAATGGGACAACGTTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAG
 GGTGGAATACCTGGCCATTGAGGCTCTGGCTGAGCTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGT
 CTGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 ACCACACCCACCTACCCCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 CGAGTGTGTGACCCCCACGACCCCACTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 GACAAGGCGCATCATGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 GGCCCCGGTCTGGGCACTACTCAGGGCCCCGTTAGCCACTTCAAGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAG
 AGTCGGGACCCGGGACCTCAGTGGCTGGCTACCCAGGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAGGCTTGTGAG
 CCGGAGCTGGCTGAGATCCCCAATGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 CTACCCCTGGCTACCAAGGTAGTGGGATCCAGTGTGCTCATGTGCCAGTGGGACCTAATGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 AGAGGGTACTTCTGGCACGATCTGGAGATGTGGAGGACAGCGGAGGCTCATATCCAGCCCCAAGTTTCCCGTGGGAGGCTGG
 ACCGTGAATATATCTGTGACCAGGGTTTGTGCTGATGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 CAAGTGGAGTGGGAGGCTAAATGTCTCTGGAACAGCTCAAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 GAAGTCTGAGAACGAGCTACACCCAGCAGGGGCCACCATCCACTCTCTGTGTCAGGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 AGCATCAAGTGTGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGG
 CAACAGTCCCAGGCTGGATGGGCAAGGACCTGCTGCCAGCACCCCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGG
 TGCCACTGGTGGGAGTGGTGTGGTAGGGAGGCTGATACTCTACTCTCCAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGG
 CCCCCCCCCGCCCCCTACACCCGATTTACCATAGAGTCAGGGTTTGACAATCCAACCTACGGAGACTGGGAGGAGGAG
 AGAATATGAAGTCTCCATCTAGGTGGGAGGCTAGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 GCTTCCCTGCTGCTCCACCTCTGTATATACCACTAGGGAGGAGATGCCACCAAGCCCCCTCAAGAAGTGTGCCCCCTCCCC
 CCTGCGATGCCACCATGGCTATTTCTGGTGTGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 CCTGCTGGGAGAACATACCTGGAGGACAAAGCATCAACAGCCAGCATCTGAGGCCCTCCATGCCCTGGGAGGCTGGGAG
 ACTAGCAGAGCAGGAGGACTACCTTCTCCACATGACCACCATCCCCGCCCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAG
 GGTGGGAACGGCAGGGTACTCTCAGGGCCATACCAATGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGG
 GGCATGCCAACATCAGGCTCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGG
 GAGTAATTCTAGGGAGGCTTAAGGGCTTCAAGGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGGCTGGGAGG
 CACCAAAGCAGGACACGCCATTTCCACTGACCACCATACCCCTGAGGAAAGGGAGACTTTCCTCCGATGGTATTTAGCTG
 TTGCAAACATCTTCCACCTAATAGTCCCTCCAACTTCCAGGCACTTGTGAGGCTTCTCTGACCACGTGTTATGGGAT
 AAGGGAGGGGGTGGGAGGCTGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
 CCCAGGGAGACGCCAGGGAGCTGGGCTGAAAGCCACTTTGTACATGTAATGTATTATATGGGCTGGGCTCCAGCCAGAGA
 AATCTTTATTCCTGTTCTTCTTATTAAAATGGGTTTGGAAAAA

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)

MRPVALLIIPSLLAHGLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGEELTAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLLNNHH
 PLLEFLQEGGLEKGDEELRPAFPQQDPAPFTPSPLPRLANQDSRPVFTSPTPAMAAVPTQPOSKEGP
 WSPESESPMLRITAPLPPGPSMAVPPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWAEVVSQGAGI
 GIGGTTSSTASGDDEETTTTTTTTTTQTPGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCFFYISVYP
 GYGVEIKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLANQSFLIRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAGPGTTFHFH
 YQAYLLSCHFPRRRPAYGDVTVTSLHPGGSARFHICATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIACGG
 VIRNATTGRIVSPGPFGNYSNNLTCWHLFEEVKSLAEDDDRLIRNGDNVEAPPVYDSY
 EVEYLPIEGLLSSGKHFFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFFQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTYPVGTTEFS
 CDPGYTLEQGSIIIECVDPHDPQWNETEPACRAVCSCGEITDSAGWVLSPNWPEPYGRGQDCIWGVHVE
 EDKRIMLDIIRVLRIIGPGDVLTFYDGDDLTARVLGQYSGRSHFKLFTSMADVTIQFQSDPGTSVILGYQQ
 GFVIHFFEVPRNIDTCPPEIPNGWKSPSQPELVHGTIVTYQCYPGYQVVGSSVLMCQWDLTWSEDL
 PSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVLMIGSSIITCHDRQAGSPKWSDRAPKCL
 LEQLKPCHGLSAENGARSPEKQLHPAGATHFSCAPGYVLIKQASIICKVPGHPSHWSDPPPICRAASL
 DGFYNSRSILDVAKAPAASSTLDAHIAAAIFLPLVAMVLIIVGGVYFYFSRLQGKSSLQQLPRPRPRPYNRITI
 ESAFDNPTYETGSLISFAGDERI

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)

```

MIRPVALLLILPSLLALLAHGLSLEAPTVGKGOAPGIEETDGELTAAPTPEQPERGVHFVTTA
LKLNHHIPPLLEELRPALPQFDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPERGVHFVTTA
AAVPTQPOSKEGPWSPESESPMLRITAPLPGPSMAVPTLGPGEASTTPPSRAWTPTQEG
PGDMGRPWWVAEVSSQGAGIGIQGTTSSTASGDDEETTTTTTTTTTQTPGPCSWNFS
GPEGSLDSPTDLSPTDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVQNISLREGETVTVEGLGGPDPLPLA
NQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAGPGTFFHFYQAYLLSCHFPRPAYGDTVTSLH
PGGSARFHCATGYQLKGARHLTCLNATQPFWDSKEPVCIACGGVIRNATTGRIVSPGFPG
NYSNNNLITCHWILLEAPEGQRLHFEKVSLAEDDDRLIIRNGDNVEAPPVYDSYEVEYLPIEG
LLSGKHKFFVELSTDSSGAAAGMALRYEAFFQQGHCYEPFVVKYGNFSSSTPTYPVGTTVEFSC
DRGYTLEQGSHIIECVDPHDQWNNETEPACRAVCSCGEITDSAGVVLSPNWPPEPYGRGQDCI
WGVHVEEDKRIMLDIIRVLRLIGPGDVLTFYDGGDLTARVLGQYSGRSHFKLFTSMADVTIQ
FQSDPGTSVLGYQQQGFVIHFFEVPRNDTCPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGY
QVVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQG
FVLMGSSILTCHDRQAGSPKVSDRAPKCLLEQLKPCHGLSAPENGARSPEKQLHPAGATH
FSCAPGYVLKGQASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNSRSILDVAKAPAASSTLDAAH
|AAAIFLPLIVAMVILVGGVYFYESRLQKGKSSLQLPRPRPRPRPYNRITIESAFDNPYTGETREYE
VSI

```

FIG. 1D

ES 2 741 936 T3

Alineamiento de las isoformas de SEZ6

1	hSEZ6v1 (NP_849191)	(1) MRPVALLLPLSLALLAMCLSLLEAPTVGQAGLIEETDDELTAAPIPEQPERGVFVTAPTLKLNTHPLLEFLQG (1) MRFVALLLPLSLALLAMCLSLLEAPTVGQAGLIEETDDELTAAPIPEQPERGVFVTAPTLKLNTHPLLEFLQG	160
81	hSEZ6v2 (NP_001092105)	(81) LERGDDEELRPALEPQPFYPAFFPSLPLRQLDSRPUTSPFAMAVTQPOSXGPNSFESSESMRITAPLFLPPGFS (81) LERGDDEELRPALEPQPFYPAFFPSLPLRQLDSRPUTSPFAMAVTQPOSXGPNSFESSESMRITAPLFLPPGFS	240
161	hSEZ6v1 (NP_849191)	(161) MAVFTLGPGELASTCPPSRAWHTPTGPGIDMRGPWAAUTSGAGICLGGTISSTASGDDETTTTLLTTTIVQT (161) MAVFTLGPGELASTCPPSRAWHTPTGPGIDMRGPWAAUTSGAGICLGGTISSTASGDDETTTTLLTTTIVQT	320
241	hSEZ6v2 (NP_001092105)	(241) PGPCSKMFGSGPEISLSDSPTYLSSPTDVGLDCFFVLSYFPGYEVTEIKVNNISLREGCFTVTEGLGGDPLAMQSFLRG (241) PGPCSKMFGSGPEISLSDSPTYLSSPTDVGLDCFFVLSYFPGYEVTEIKVNNISLREGCFTVTEGLGGDPLAMQSFLRG	400
321	hSEZ6v1 (NP_849191)	(321) QVIRSPHNOAALRPOSLPFFAGCTEHPHYAQAYILSCHEPPRPAVGMVTSLHPGGSAREBCTGYQLAGAEEHICLNA (321) QVIRSPHNOAALRPOSLPFFAGCTEHPHYAQAYILSCHEPPRPAVGMVTSLHPGGSAREBCTGYQLAGAEEHICLNA	480
401	hSEZ6v2 (NP_001092105)	(401) TOPFMDSKKEPVCAACGCVIENATATGRIVSPGEFCAYSMULTCMVLKAPESGQRHLHFEKVSLAEDDDPLILRCNDEAVI (401) TOPFMDSKKEPVCAACGCVIENATATGRIVSPGEFCAYSMULTCMVLKAPESGQRHLHFEKVSLAEDDDPLILRCNDEAVI	560
481	hSEZ6v1 (NP_849191)	(481) APPVITSYKEVELPLBEGLHSQREFFVELSTDSSGAAGAALRTEAFOCGECYBPFVKYGNPSSSEPTPVYCTTYEPSCD (481) APPVITSYKEVELPLBEGLHSQREFFVELSTDSSGAAGAALRTEAFOCGECYBPFVKYGNPSSSEPTPVYCTTYEPSCD	640
561	hSEZ6v2 (NP_001092105)	(561) FGXTTLEGGSIIIRCTVPPDFQWNNTETPACRAVCGEETITSAGTVLSENWPETYORGGQDC1MGVHEEDEKRIMPLTRVLRT (561) FGXTTLEGGSIIIRCTVPPDFQWNNTETPACRAVCGEETITSAGTVLSENWPETYORGGQDC1MGVHEEDEKRIMPLTRVLRT	720
641	hSEZ6v1 (NP_849191)	(641) GRPDVILTFYDGLDTARVLGQYSGERSHFLFTSMADYVLIQGSDNGTTSVILXQQGFVIRFFEVVPTDTCPELFLPNW (641) GRPDVILTFYDGLDTARVLGQYSGERSHFLFTSMADYVLIQGSDNGTTSVILXQQGFVIRFFEVVPTDTCPELFLPNW	800
721	hSEZ6v2 (NP_001092105)	(721) KSPSQSUPFLVHGIVTYQCPYGVQVNGSSVLMCWLWHTLPSQRTVSCHDGDVHSRLLSPKPPVQJNQVQICD (721) KSPSQSUPFLVHGIVTYQCPYGVQVNGSSVLMCWLWHTLPSQRTVSCHDGDVHSRLLSPKPPVQJNQVQICD	880
801	hSEZ6v1 (NP_849191)	(801) QGPRLMGSSSLIICHDRQAGSPKWDRAPKCLLQKPCGQSLSAPENGARSPEKQHAGATITNSAAGVYLRKGQASIKC (801) QGPRLMGSSSLIICHDRQAGSPKWDRAPKCLLQKPCGQSLSAPENGARSPEKQHAGATITNSAAGVYLRKGQASIKC	960
881	hSEZ6v2 (NP_001092105)	(881) VGPRLPMSDEPPICRAASLDGFYNRSRSLDVAKAPASSVSLDAAHIAIFLPVAVMVLNLGAVVYVFSRQGKSSLQPLP (881) VGPRLPMSDEPPICRAASLDGFYNRSRSLDVAKAPASSVSLDAAHIAIFLPVAVMVLNLGAVVYVFSRQGKSSLQPLP	994
951	hSEZ6v1 (NP_849191)	(951) RPRPRPNRNTIESAFADMPYETGELSFAGDERI (951) RPRPRPNRNTIESAFADMPYETGELSFAGDERI	(SEQ ID NO : 3)
	hSEZ6v2 (NP_001092105)	(951) RPRPRPNRNTIESAFADMPYETGELSFAGDERI (951) RPRPRPNRNTIESAFADMPYETGELSFAGDERI	(SEQ ID NO : 4)

三
六

**Representación esquemática del dominio extracelular de proteína
SE26**

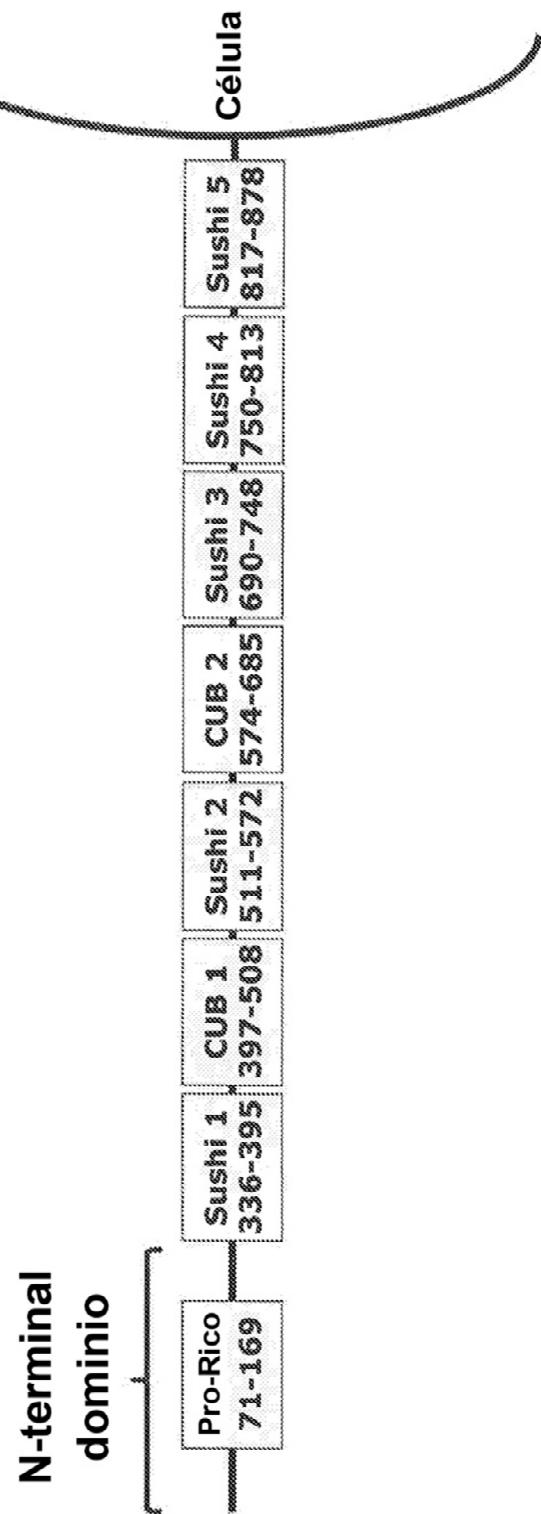


FIG. 1F

**Porcentaje de identidad entre las proteínas
SEZ6 maduras de longitud completa de**

SEZ6 (NP_001091911)	IhesUS (NP_001091913)	Cromatograma de la proteína madura	Ratón (NP_001077431)	Ratón (NP_001077434)
Ser (NP_001092105)	91,7 %			
IhesUS (NP_001091953)		93,0 %		
Ratón (NP_001077431)			90,5 %	90,4 %
				96,7 %

FIG. 2A

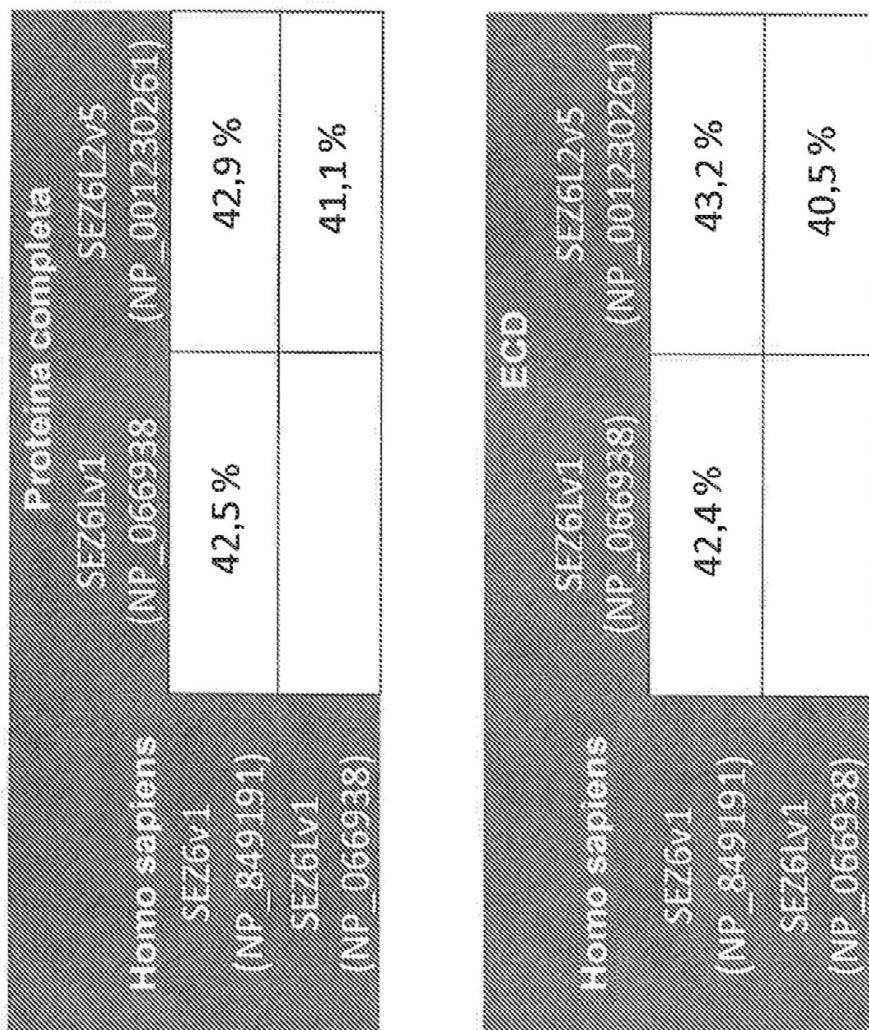
SEZ6, SEZ6L y SEZ6L2 de Homo Sapiens

Número de Acceso de Secuencia - NCBI

S1Z6		ARNm		Dielin	
		1	NM_178860	NP_849191	
		2	NM_001098635	NP_001092105	
S1Z6					
		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	
S1Z6					
		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

**FIG. 2C**

>Secuencia de ADNC de hSCRx17 Clon ORF

(SEQ ID NO: 5)
CTGAGGCCCTGGAGGCCAACCGTGGGAAAGGACAAGCCCCAGGGATCAGGGAGACAGATGGGGAGCTGACAGCAGCCCCACACCTGTGGCCAGGAGAC
GAGGGTCCACTTTGTCACAACAGCCCCAACCTTGAAAGCTGCTCAACCACCCGCTGCTTGAAGGAAATTCTACAAGAGGGGCTGGAAAAGGGAGATGAGG
AGTTGAGGCCAGCACTGCCCTTCAGGCCACTGCCCTGACCCACTGACCCCTGACCCCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAAC
CCCCACTCCAGCCATGGCTGGGTAAACCACTGAGCCCTGAGGGGACCCCTGGAGTCAGGTCCAGGGGACTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAAC
CTCCAGGGCCAGCATGGCACTGGCACTGGCCACCCTAGGCCAGGGAGATAGCCAGCACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAAC
GACATGGGAAGGGCGTGGGGTGGAGGGTGTGTCAGGGGGGGATGGATCCAGGGGACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAAC
AGACCCACACTAACCAACCATCATCACCAACAGTCAGGACACAGGCCCTGAGGGTGTAGCTGGCTGGACTGCCTCTACATCTCTGTCACCTGGCT
CCTACAGAACCTCAAGTC
CGGGGAAGGGGGAGACAGTGAAGTGAAGGGCTGGAGGCTGAGGGGAGACAGTGAAGGCTGGAGGCTGAGGGGAGACAGTGAAGGGTGAAGGG
CCACCCACCAAGGGGGCCCTGAGGGTCCAGAGGCCCTCCGGCACCGGGTGGGGACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAAC
GTGGTCCAGCTTATGGAGATGTGACTGTCAACAGCTCCACCCAGGCCCTCTGGGATTCAAAGGGGGCCCTGCTGCACTGGGAGGTGGAGGCT
TCACCTGTCTCAATGCAACCCAGGCCCTCTGGGATTCAAAGGGGGCCCTGCTGCACTGGGAGGTGGAGGCTTCTGGGAGGTGGAGGCT
CTCTCCAGGGCTTCCCAGGGAAACTACAGCAACACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAAC
CTGGCAGAGGGATGTGATGACAGGCTCATTCAGGCAATGGGACAACGTTGGAGGCCACAGGGTGGGGAGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
CTCTGGCTCAGCTGGCAAACACTCTTGTGAGCTCAGTACTGAGCTGGGGAGCTGAGGGGAGCTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG
TGTCTATGAGCCCTTGTCAAATAAGGTAACCTCACAGGAGCTGG
GAGCAGGGGCTCCATCATCGAGGTGTTGAGCTGG
CTGGGGCTGGCTGGTGAACCTCTCCOAACTGGCAGGCCCTACGGTGTGG
GGGACATCCAGGTGCTGGCATAGGCCCTGGTAGTGGCTGATGTCACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAAC
CCACTTCAGGCTCTAACCTCATGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT
TTGAGGTGCCCGCAATGACACATGTCGGAGCTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCT
ACAGCTGGCTACCTGGGAGATGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT
CTGGCCACGATCTGGAGCTCCACTCTGAGCTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT
GCTGATGGGGAGCTCCATGTCAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT
CCATGGTCTCACTGGCCCTGAGAATGGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT
AAGGGCCAGGCCAGCATCAAGTGTGTGCTGGCACCCCTGCACTGGAGCTGGAGCTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT
CCAGCAGCTGGTGAATGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT
TAGGAGGTGATACTCTTACTCTCAGGGCTCAAGGGCTCAAGGGAAAAAGTCCCTGGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGTGGCTGAGT
TTTGTGACATCCAACTTACAGGAGCTGGATCTCTTACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAACCTAAC

FIG. 3A

> Traducción de hSCRx17 clon ORF

(SEQ ID NO: 6)

LSEAPTVGKGQAPGIEETDGETAAPTPEQPERGVVFVTTAPTLKLLNHHPLLEFLQEGGLEKGDE
 ELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRLANQDSRPFVFTSPTPAMAAVPTQPQSKEGPWSPESESPEMLRIT
 APLPPGPSMAVPTLGPGEIASTTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPVVAEVWSQGAGIGIQGTITSST
 ASGDDEETTTTTTTTVQTPGPCSWNFSGPEGSLDSPTDLSSPTDVGLDCCFYISVYVPGYGVE
 IKVQNISLREGETTVTVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQLPPAGPGTFHFHY
 QAYLLSCHFPRRRPAYGDVTTVSLHPGGSARFHCATGGYQLKGARHLTCLNAATQPFWDSKEPVCIAA
 CGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLLEAPEGQRLHLFEKVS LAEDDDRLIIRNGDNVE
 APPVYDSYEVEYLPIEGLSSGKHFFVELSTDSSGAAGMALRYEAFAQQGHCYEPFVKYGNFSSST
 PTYPVGTTVEFS CDPGYTLEQGSIII ECVDPHDPQWNNETEPACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEP
 YGRGQDCIWIWGVHVEEDKRIMILDIRVLRIGPGDVTITFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHTFKLFTSMAD
 VTIQFQSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVRNNDTCPPEIPNGWKSPSQPELVHGTVVTYQCYPGY
 QWVGSSVLMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHDPGDVEHSRRLISSPKFPVGATVQYICDQGFVL
 MGSSILTCHDRQAGSPKWDRAPKCLLEQLKPCHGLSAENGARSPEKQLHPAGATIHFSCAPGY
 VIKGQASIKCVPGHPSHWSDDPPPICRAASLDGFYNSRSLDVAKAPAASSTLDAAHIAAAIFLPLVA
 MVLVGGVYFSRLLQGKSSLQLP RPRPYNRITIESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

FIG. 3B

ES 2 741 936 T3

Alineamiento de variantes de SEZ6

३८

>hSCRx17-Fc ORF

FIG. 4A

>proteína hSCRx17-Fc

(SEQ ID NO: 9)

METDTLILWVLLWVPGSTGDGAPGSLSLEAPTVGKGQAPGIEETDGETAAPTPEQPERGVHFVTTAPTLKLN
 HHPLLEFFLQEGLKGDEELRPALPFQPDPPAPFTPSPLPRIANQDSRPVFTSPTPAMA AVPTQPQSKEGPWSPE
 ESPMLRITAPLPPGPSMAVPTLGPGEI A STTPPSRAWTPTQEGPGDMGRPWVAEVSQGAGIGIQGTTSSTASG
 DDEETTTTTTTTIVQTPGPCSWNFGSGPEGSLSDSPTDLISSPTDVGLDCFPYISVYPGYGVEIKVQNI SREGETV
 TVEGLGGPDPLPLANQSFLLRGQVIRSPTHQAALRFQSLPPAGP GTFFHYQAYLLSCHFPRPAYGDVTVTSLH
 PGGSARFHHCATGYQLKGARHHTCLNATQPFWDSK EPVCIACGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWLIEA
 PEGQRRLHLHFEKVSLAEDDDRLLIRNGDNVEAPPVYDSYEVEYLPIEGLSSGKHF FVELSTDSSGAAGMALREYA
 FQQGHCYEPFVKYGNFSSSTPTVFPVGTTVEFSCDPGYTLEQGSIII ECVDPHDPQWNETEPACRAVCSEGEITDSAG
 WLSPNWPPEPYGRQDCIWGVHVEEDKRIMLDI RVLRIGPGDVLITFYDGDDLTARVLGQYSGPRSHFKLFTSMA
 DVTIQFQSDPGTSVLGYQQG FVIIHFFEVPRNDTCPELPEI PNGWKSPSQPELVHGTWVTVQCYCYPGYQVVGSSVLM
 CQWDLTWSEDLPSQCRVTSCHDPGDVEHSRR LISSPKFPVGATVQYICDQGFVLMGSSILTCHDRQAGSPKWSD
 RAPKCLLEQLKPCHG LSAPENGARSPEKQLHPAGATHFSCAPGYVLIKQASIKCVPGHP SHWSDPPPICRAASLD
 GFYNSRSRSLDVAKA PAASSTLDAAHLAGHRSVECPCCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV DVSHED
 PEVQFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVWHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTSKTKGQPR
 EPQVYTLPSSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDI AVEWESNGOPENNYKTTTPMLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSC SVMHEALHHNHYTQKSLSLSPG

FIG. 4B

>Secuencia de ADNc que codifica SEZ6 murina madura

5A
EIG
E

>Traducción de mSCRx17 clon ORF

(SEQ ID NO: 11)

ISSEAPITGEGHATGIRETDGETAAPTPEQSDRGVHFVTTAPTTKLINHHPLIEEFLOEGIFREEAPQPALPFQPDSPTHFT
PSPLPRITNQDNRPVFSTPTPAVAAPTOPHSREKPVWNLESKKPELISITSSLI^PPGPSMAVPTILPEDRPSITTPSQAWTPTI
QEQPGDMDRPWVPEVMSKTTIGLVEGTIAATSTASGDDETTTTTT^VQPPGPCSW/NFSGPEGSLDSTAPSSPSD
VGLDCFYYISWVPGYGYVEIKVENISLQEGETTIVEGIGGDPLUANQSFURGQVIRSPTHQAALRFOSIPLPAGPGTFHHER
YQAYILSCHFPRPAYGDVTVTSLH^PGGSAHFHCATSYQLKGARFLTCINA^TOPFWDSQEPV/CIAACGGVIRNATTGRIVS
PGEPGNYSNNITCHWLEAPESQRILHFEKVSLAEDDDRII^RNGNNWEAPPYDSDYEVEYLPIEGILLSSGRHFFVEFSTD
SSGAAAGMALRYEAFOQQGHCYEPFKYGNFSSSAPSYPVGTTVEFSCD^PGYTLEQGSIII^EVDLHD^DPQWNNE^ETEPACRAV
CSGEITDSAGWVLSPNWPEPYGRGQDCI^LDIRVLRIGSGDVLFYDGDDDLTARVILGQYSGRGHFKLF
TSMADVIQFQSDPGTSALGYQQQGFVIHFFEVPRNDTCPELPEIPNGWKNP^SQPELVHGTVWTYQCYPGYQWVGSSILMC
QQWDLSWSEDIPLSCQRVTSCHDPGDVEHSR^LISSPKFPVGATVQYWCDQGFLTGSAILTCHDROAGSPKWSDRAPKCLL
EQFKPCHGLSAPENGARSPEKRLH^FSCAPGYWLKG^ASIKCVPGHPSHWSDPPPICRAASLDGFYNGRSLDVAK
APAASSALDAAHLLAAIFLPLVAMVLLVGGVLYFSRFRQGKSPLQLPRT^HPRPYNRITVESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

FIG. 5B

>Secuencia de ADNc de rSCRx17 clon ORF

၁၅

>Traducción de rSCRx17 clon ORF

(SEQ ID NO: 13)

```

ISSEAPITGEGOATGIREMDGETAAPTPEOSDRGVHFVTTAPTIKLIINHHPLLEFLOEGLEGREEAPRPALPFQPDSTPFTPS
PLPRITNQDNRPVFTSPTPAVAAAAPTOPHSRKKPWNPNPESEPPPELYITSPLIPPGPSMAVPTLHPEDRPSITTPSQQAWITPIQEGPG
DMGRPWVPEIMSKTTGLGIEGTIASTASGDDEETTTTITVTTIQPPGPCSWINFSGPEGSLDSPAVPSDVGLDCLYYISV
YPGYGVEIKVKNISLQEGETITVEGLGGPDPLPIANOQSFLURGQVIRSPTHQAAVRFQSLPLPAGPGTFFHRYQAYILSCHFPRRRP
AYGDVTVTSLLHPGGSSARFHCATGYQLKGARFLTCNLNATQPFWDSDQEPCVIAACGGVIRNATTGRIIVSPGFPGNYSNNLTCHWL
LEAPESORLHUFKEKVSIAEDDDRLIIRNGNNVEAPPVYDSYEVEYLPIEGLSSGRHFFVEFSTDSSGAAGMALRYEAFAQQGH
CYEPFVKYGNFESSAPSYPVGTTEFSCDPGYTLEQGSIIECVDIRDPQVNNETEPAACRAVCSGEITDSAGVVLSPNWPEPYGRG
QDCIWGVHVEEDKRIMLDIRVLRIGSGDVLTIFYDGDLLTARVLGQYSGSPRGHFKLFTSMADVTIQFQSDPGETSALGYQQQGFVI
HFEFVPRNDTICPELPEIPNGWKKNPSQPELVHGTWVTYQCYPGYQVVGSSILMCQWDLSWSEDLPSQRVTSCHDPGDVEHS
RRLISSLIKFPVGATVQYICDQGFVLTGSAILTCHDROAGSPKWSDRAPKCLEQFKPCHGLSAPENGARSPEKRLHPAGATIHFS
APGYVLIKGOASIKCVPGHPSSHWDPPICRAASLDGFYNGRSIDLVAKAPATSSALDAAHMAAAIFLPLVAMVLLVGGVYLYFSR
LQGKSPLQLPGTHPRPYNRITVESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

```

FIG. 5D

>Secuencia de ADNC de cSCRx17 clon ORF

ISCO ID NO: 14

ମୁଦ୍ରଣ

> Traducción de cSCRx17 clon ORF

(SEQ ID NO: 15)

METDTLLWVLLWVPGSTGDGAPLSSEAPTMGKGOAPGIEETDGELTAAPTPEQPER
 GVHFVITAPTLKLNHHPLLEEFQEGLEKGDDEELRPALPFQPDPPFTPSPSLPRLANQ
DSRPVFTSPTPATAAVPTOPOSKEGPWSLESEPPVPLRITATPLPPGPSMAVPTLGPGERPS
TTPPSRAWVTPTQEGPGDMGRPWVPEVVSQGAGIGIQTIAASSTASGDDEETTTTTTTT
TTTVQTPGPCSWNFSGPSEGSLDSDPTDLSSPPDVGLDCFFYISVYPGYGVEIKVONISLR
EGETVTVEGLGGPAPIPLANOSFLIRGOVIRSPTHQAALRFQSLPPAGPGTTFHFFHYQAY
USCHFPFRPAYGDTVTTSIHPGGSARFHCATGYOLKGARHHTCLNAATQPFWDSKEPVCI
ACGGGVIRNATTGRIVSPGFPGNYSNNLTCHWILLEAPEGORILHLFEKVS LAEDDDRLLII
RNGDNVEAPPVYDSYEVEYLPIEGILLSSGKHHFFVELSTDSSGAAGMALRYEAFOQQGHCY
EPFVKYGNFSSSAPTYPVGTTVEFSCDPGVTLEQGSIIIICVDPHDPQWNNETEPACRAVC
SGEITDSAGVVISPNWPEPYGRGODCIWGVHVEEDKRIMLDVRVLRIGPGDVLTFYDGDD
LTARVLGQYSGPHFKLFTSMADVTIQFOSDPGTSVLGYQQGFVIHFFEVPRNDTCPEL
PEIPNGWKSPSQPDLVHGTVVTVYOCYPGYQVVGSSVIMCQWDLTWSEDLPSCQRVTSCHD
PGDVEHSRRISSPKFPGVATVQYICDQGFGVITGTSILTCHDROQAGSPKWSDRAPKCILLE
QLKPCHGLSAENGARSPEKRLHPAGATHFSCAPGYVLIKGOASIHKCVPGHPSHWSDPPP
ICKAASLDGFYNSRSLLDVAKAPAASSSTLDAAHIAAAIFLPLVAMVLLVGGVYFYFSRLQG
KSSLQLPRTPRPYNRITVESAFDNPTYETGSLSFAGDERI

FIG. - 5F

>Secuencia de ADNC de SEZ6L ECD humano

(SEQ ID NO: 16)

56

>proteína SEZ6L ECD humana

ପ୍ରକାଶକ

>Secuencia de ADNc de SEZ6L2 ECD humano

١٥

>proteína SEZ6L2 ECD humana

(SEQ ID NO: 19)
METDTLLWVLLWWPGSTGAPLPLKEEEILPEPGSETPTVASEALAELLHGALLRRGPENMGYL
PGSDRDPTLATPPAGOTLAVPSLPRATEPGTGPLTTAVTPNGVRGAGPTAPELLTTPPPGTTAPPSS
PASPGLPPEGGEETTTTITVITSPVLCNNNISEEGGYVESPDLGSPVSRTLGLLDCTY
SIHVYPGYGIEIQVQTLNISQEELIVLAGGGSPGLAPRLLANSSMILGEGQVLRSPTNRLLLHFQSP
RVPRGGGFRIHYQAYLLSCGFPRAHGDVSVTDLHPGGTATFHCDSGYQLQGEETLICLNTRPS
WNGETPSCMASCGGTIHNAATLGRIVSPEPGGAVGPNLTCRWWVIEAAEGRRLHFERVSLDEDN
DRLMVRSGGSPLSPVIYDSDDMDDVPERGLISDAQSLYVELLSETPANPLLLSLRFEAEEEDRCFAPF
LAHGNVTTTDPEYRPGALATFSCLPGYALEPPGPPNAIECVDPTEPHWINDTEPACKAMCGGELSE
PAGVVISPDWPQSYPGQDCVWGVHQEEKRILLQVEILNVREGDMILTFDGDGPSARVLAQL
RGPPQRRLSSGPDLTLQFQAPPGPPNPGLGQGFVLHFKEVPRNDTCPELPPPEWGWRASH
GDLIRGTVLTYQCEPGYELLGSDILTCAQWDLSWSAAPPACQKIMTCADPGEIANGHRTASDAGFP
VGSHVQYRCLPGYSLEGAAMLTCACTSYSDRVPKCALKYEPCLNPGVOPENGYQTLYKHH
YQAGESLRFFCYEGFELIGEVTTITCVPGHPSQWTSQLCKVAYEELLDNRKLEVTTQTTDPSRQLEG
GLAGHHHHHHHH

۲۵

Valores de expresión relativos para transcriptos 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	92.7	4.5	0.1	14.4	7.8	0.7	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	7.5	6.3	2.0	
LU73p1 - SCLC													
LU86p3 - SCLC	4.7	11.9	12.2	16.7	4.2	0.0	33.0	7.7	77.5	515.0	34.5	27.7	37.9
LU89p2 - SCLC													
LU137p0 - LU_Ad	2.4	16.0	1.6	2.1	0.4	8.5	12.2	273.2	17.5	17.7	13.9	285.2	9.9
LU146p0 - LU_Ad	1.8	0.0	4.3	10.5		27.5	0.4	0.0	0.0	0.0	34.5	1.5	1.7
LU153p0 - LU_Ad	0.0	0.0	0.3	5.6	56.8	37.9	3.9	0.0	0.8	0.0	12.2	0.8	0.3
LU49p4 - LU_SCC	0.8	0.0	5.7	8.1		8.0	6.5	0.2	4.4	0.0	4.8	0.2	1.4
LU70p4 - LU_SCC	2.5	0.7	0.0	7.6	104.2	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	62.5	4.3	0.0
LU76p5 - LU_SCC	4.7	0.0	0.8	12.6	123.2	1.8	0.1	0.0	0.0	0.0	42.3	2.1	0.0
Ov26p3 - OV	0.8	0.0	4.8	20.0	32.5	6.1	0.0	3.4	0.3	0.3	23.0	0.8	0.0
Ov100p0 - OV	34.2	65.4	15.7	0.6	101.0	17.4	0.6	23.3	126.8	23.1	4.3	35.1	7.1
Ov45p3 - 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
Ov55p5 - OV	1.7	1.9	0.1	14.9	53.2	86.5	2.7	0.0	60.4	0.1	14.6	2.4	
Ov72METp0 - OV	0.3	0.2	0.0	31.0	129.8	71.7	1.4	0.0	11.4	0.0	13.4	1.9	6.7
Ov91METp0 - OV	0.0	0.1	0.2	1.6	37.1	46.8	0.2	0.3	34.5	0.1	17.1	1.9	2.0
Pulmón normal 1	1.7	0.0	1.6	0.1	10.5	36.1	2.3	0.0	3.9	0.0	31.7	1.2	1.0
Pulmón normal 2	17.0	0.1	8.8	24.0	81.5	54.0	62.8	5.3	4.6	0.4	23.2	2.4	33.3
Pulmón normal 3	26.9	0.2			25.6	229.3	21.7	0.8	1.8	1.3	11.9	8.1	30.2
Pulmón normal 4	0.2	0.0	6.0	11.8	81.5	49.4	15.8	0.0	1.2	0.0	11.4	0.3	14.1
Ovario normal	0.3	0.0	5.1	7.8	23.3	44.1	5.1	0.6	125.5	0.2	8.5	0.7	0.4

FIG. 6A

Valores de expresión relativos para el transcripto de SEZ6 en varias muestras según lo determinado por la secuenciación de transcriptoma completa

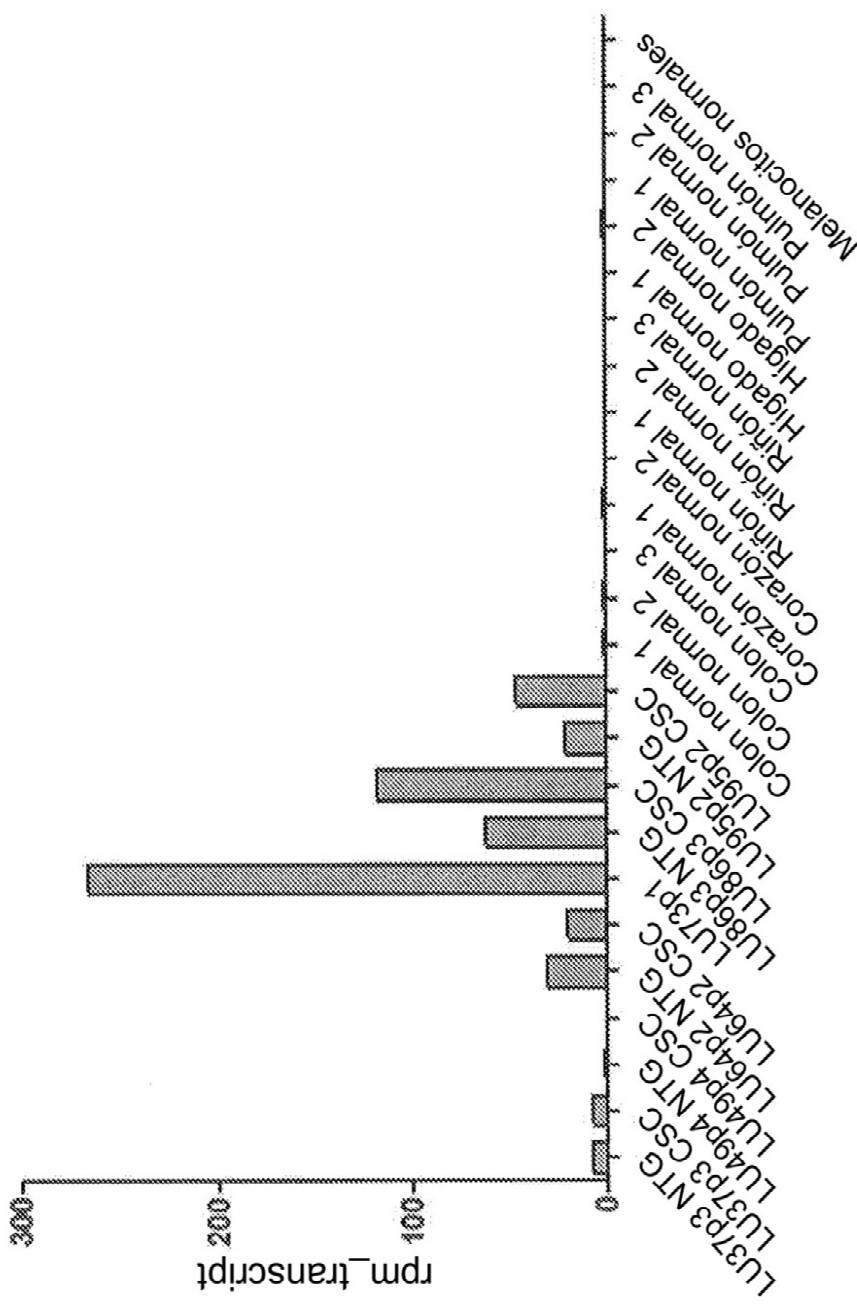


FIG. 6B

Datos de micromatrices que muestran grupos de tumores con características neuroendocrinas

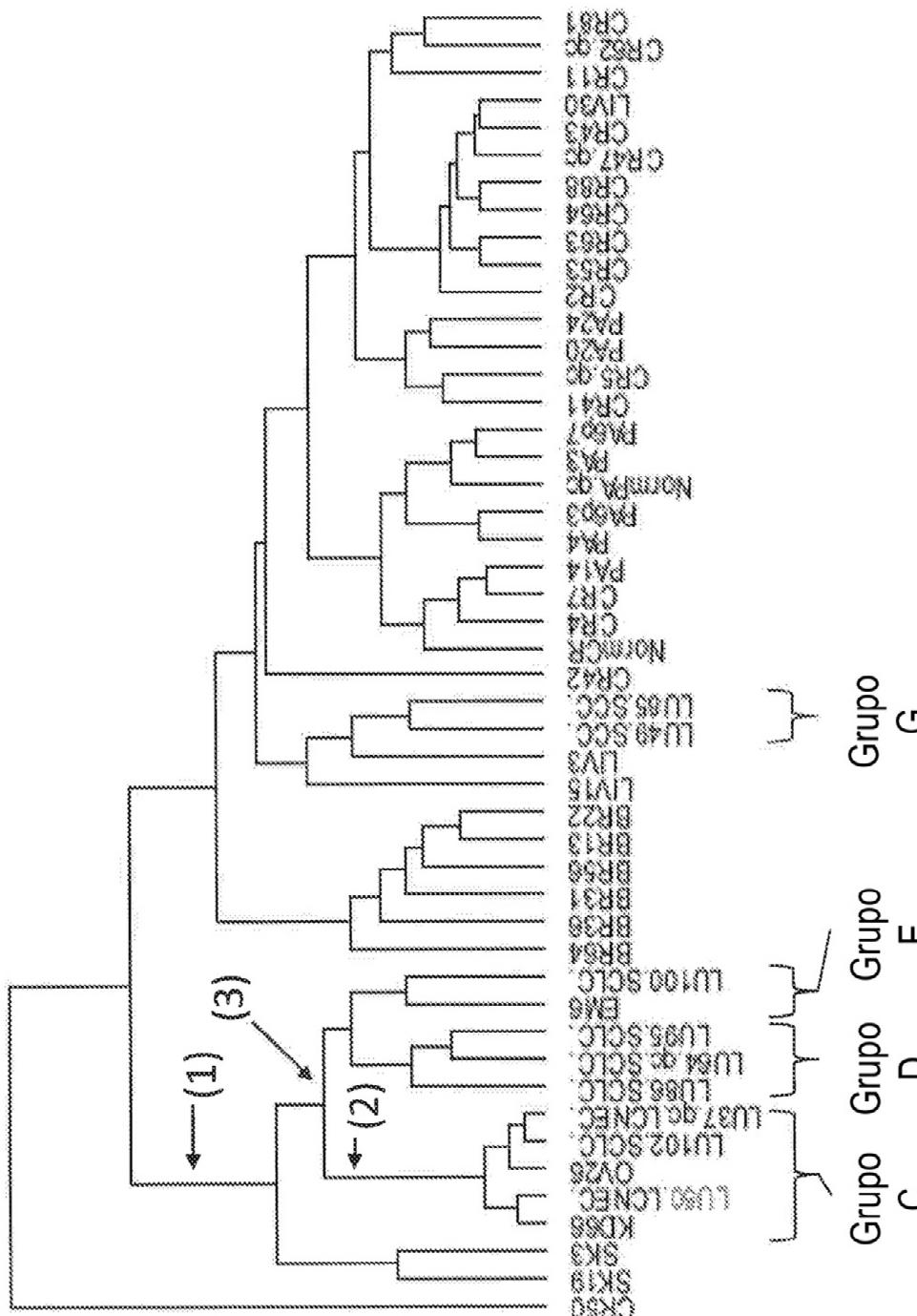


FIG. 7A

Valores de intensidad normalizados promedio para marcadores comunes del fenotipo neuroendocrino

Símbolo del gen	Mediana (48 muestras)	Grupo C	Grupo D	Grupo E	Grupo F	Grupo G								
Complejo achaete scute homólogo 1	ASCL1	9	6389	8238	9382	10165	9664	11	3390	10222	14	261	8	5
Calcitonina	CALCA	73	8352	10175	11225	12371	13271	70	24	2477	53	45	52	39
CGRP	CALCB	143	2534	1147	1547	2584	2757	433	1254	309	135	65	81	
CD117, receptor kit	KIT	343	5978	4907	3561	6416	6254	1248	1256	712	948	34	301	
Cromogranina A	CHGA	53	6167	8902	8206	7408	7950	10707	10707	9726	4278	1249	2364	
Cromogranina B	CHGB	22	1615	2152	1516	1456	1242	2305	1362	4151	4656	1833	32	24
Dopadescarboxilasa	DDC	2441						1493	4234	939	85	334	134	286
Enolasa gamma (neural)	ENO2	1910	2054	1881	1911	1573	1262	4012	4737	1117	6394	1824	2472	2244
Receptor alfa 1 de la familia GDNF	GFRA1	9	263	29	37	146	133	90	4	6	77	47	9	4
CD56	NCAM1	82	551	875	801	949	727	2618	2519	3296	361	2899	425	106
PGP9.5	UCHL1	415	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	115	
Propiomelanocortina	POMC	94	751	427	590	750	657	66	560	520	7789	4249	122	355
Somatostatina	SST	67	1316	1316	1316	1316	1316	35	9	62	1997	3613	90	28
Receptor de somatostatina 5	SSTR5	613	733	306	875	636	633	947	344	622	9316	652	918	401
Sinaptofisina	SYP	19	15	15	9	17	15	27	53	91	49	19	11	19
TTF1	NKX2-1	18	3137	3508	2734	5180	3915	1268	3585	2229	27	311	85	8

FIG. 7B

Valores de intensidad normalizados promedio para genes seleccionados en la ruta Notch y ASCL1

	ASCL1	DLL1	DLL3	DLL4	HES1	HES6	HEY1	HEY1	JAG1	JAG2	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	RBPJ
Mediana (48 muestras)	9	51	348	4584	670	117	86	89	630	335	666	26	10	14	1289
QV26	6589	8238	9382	3985	128	196	101	157	159	529	34	6	13	6	1891
LU50(LCNEC)	8238	565	406	445	129	361	116	132	114	398	23	11	13	7	2255
OV26	9382	497	5232	592	160	481	103	128	110	428	41	12	27	7	1933
LU102(SCLC)	12169	5233	5894	301	92	416	77	148	95	428	41	16	81	5	2717
LU37(LCNEC)	9664	179	5223	280	82	279	77	132	111	247	17	12	81	5	2278
LU64(SCLC)	11	218	1686	763	551	5456	1660	2645	743	324	1039	105	302	14	4502
LU86(SCLC)	3390	98	3137	198	137	2716	680	102	521	513	381	11	37	15	2678
LU89(SCLC)	10398	514	5814	673	335	3535	2302	267	311	611	202	11	37	15	5167
LU85(SCLC)	8	29	601	357	2665	28	3776	267	9131	611	4720	1	3474	14	1226
Mediana (48 muestras)	5	120	492	469	2024	33	231	159	678	153	438	5	322	7	1029

FIG. 7C

Expresión de ARNm de HES6 en tumores neuroendocrinos derivados de qRT-PCR

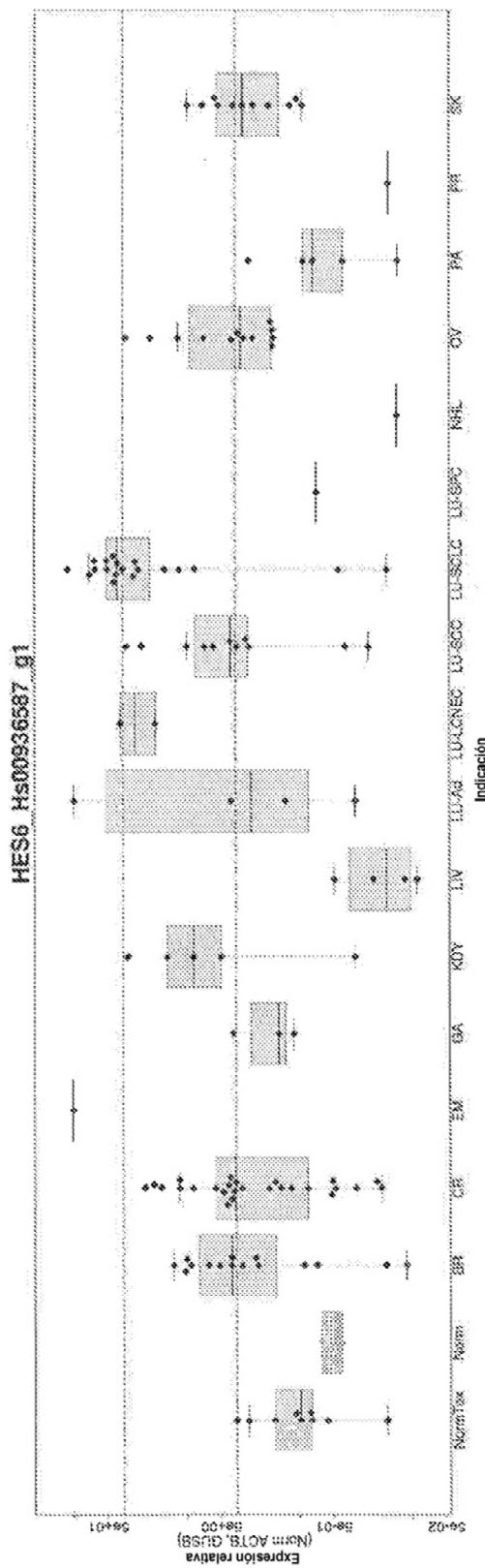
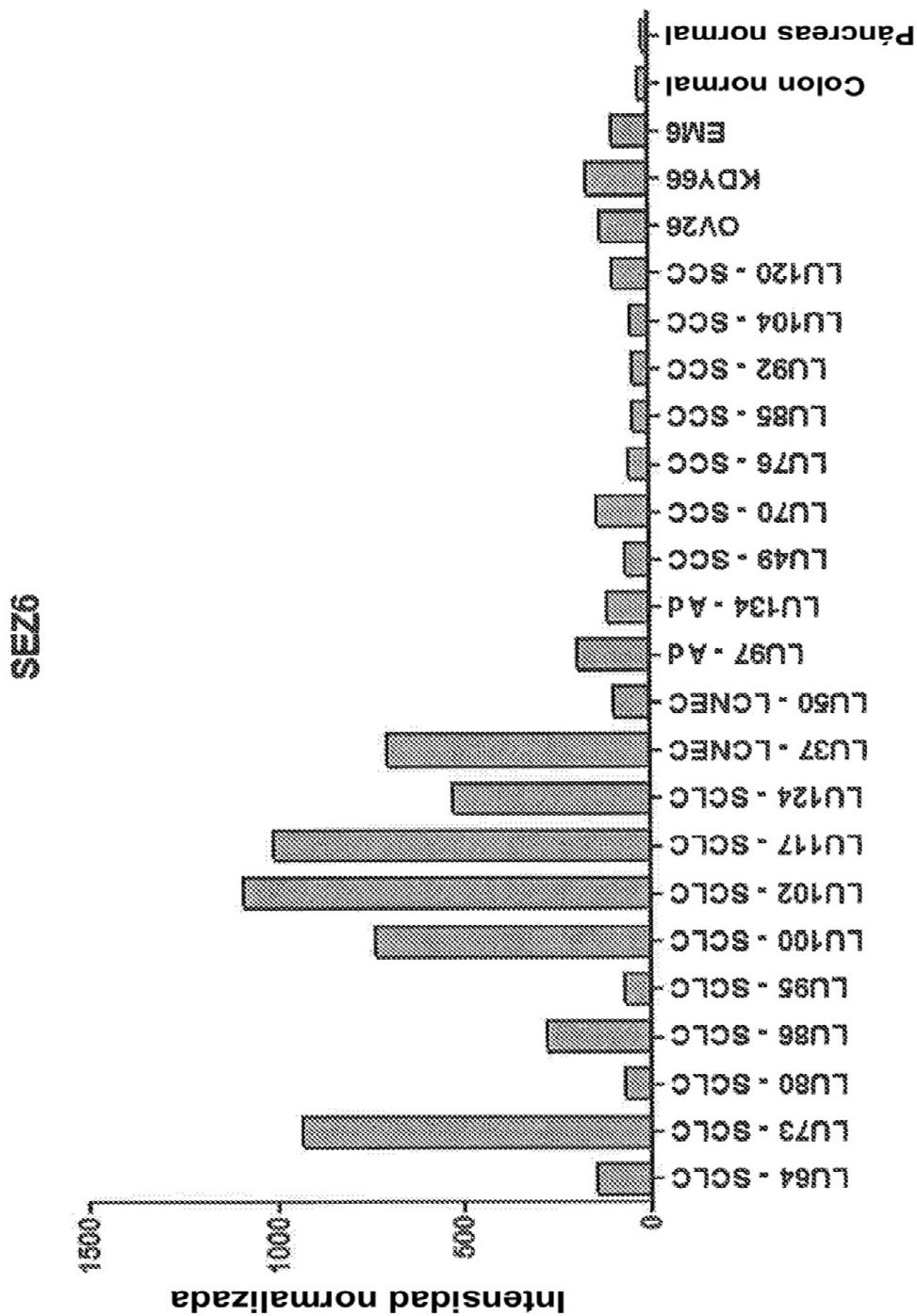


FIG. 7D

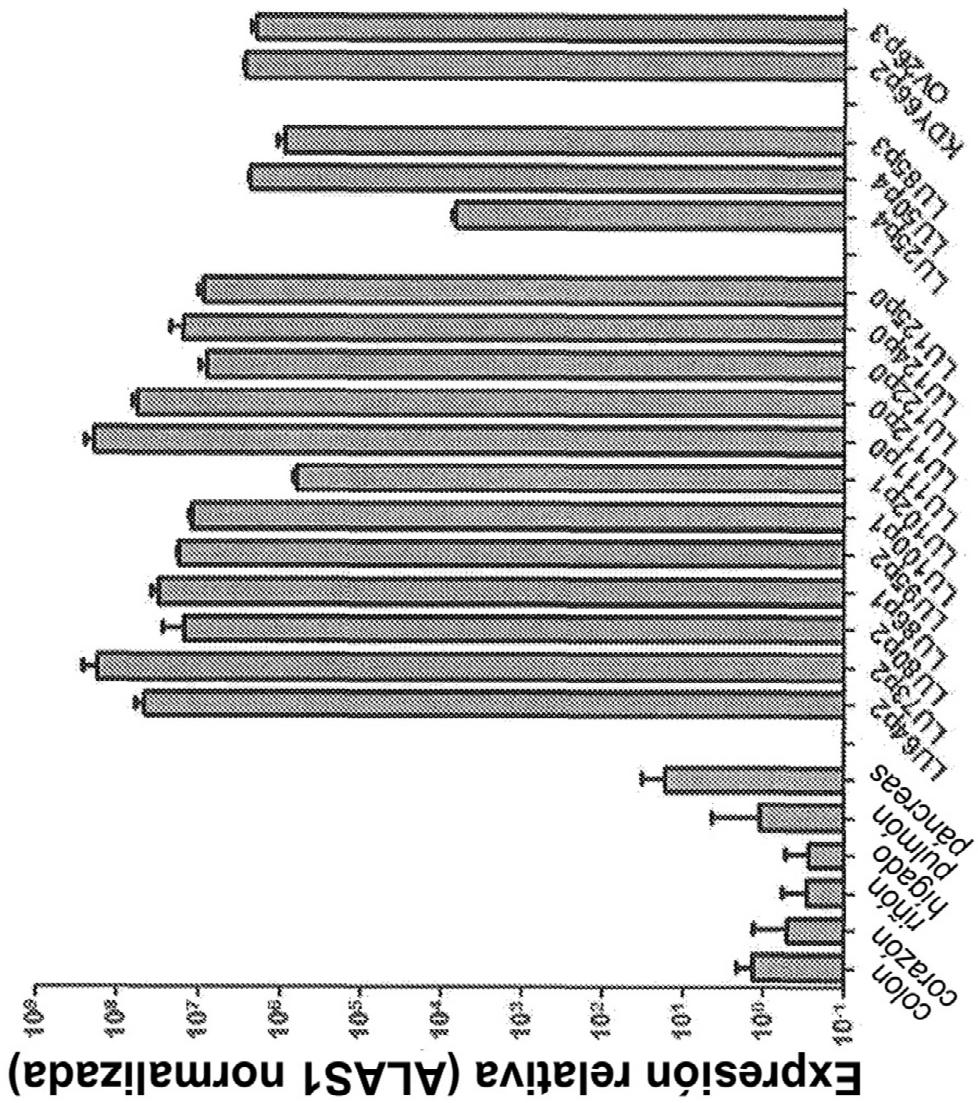
Niveles de genes seleccionados ligados a fenotipos neuronales

三
G.
三

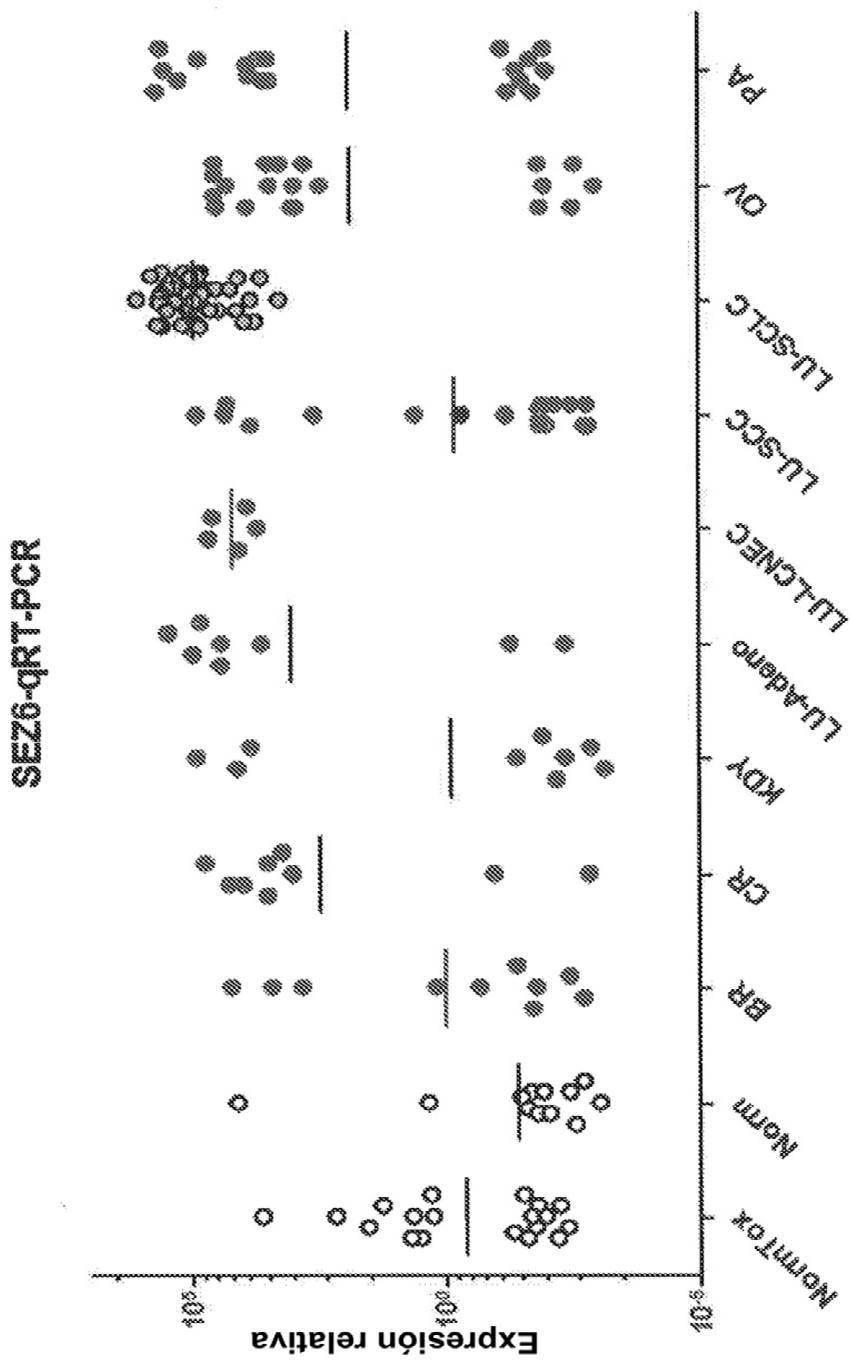
Valores de intensidad normalizados promedio para SEZ6 obtenidos mediante análisis de micromatrices

**FIG. 7F**

Expresión de transcritos de ARNm de SEZ6 en líneas tumorales neuroendocrinas de NTX seleccionadas

**FIG. 8A**

**Expresión de transcritos de ARNm de SEZ6
en líneas tumorales de NTX determinadas
por qRT-PCR**

**FIG. 8B**

Expresión absoluta y normalizada de ARNm de SEZ6 en varias muestras de tumor completo usando qRT-PCR

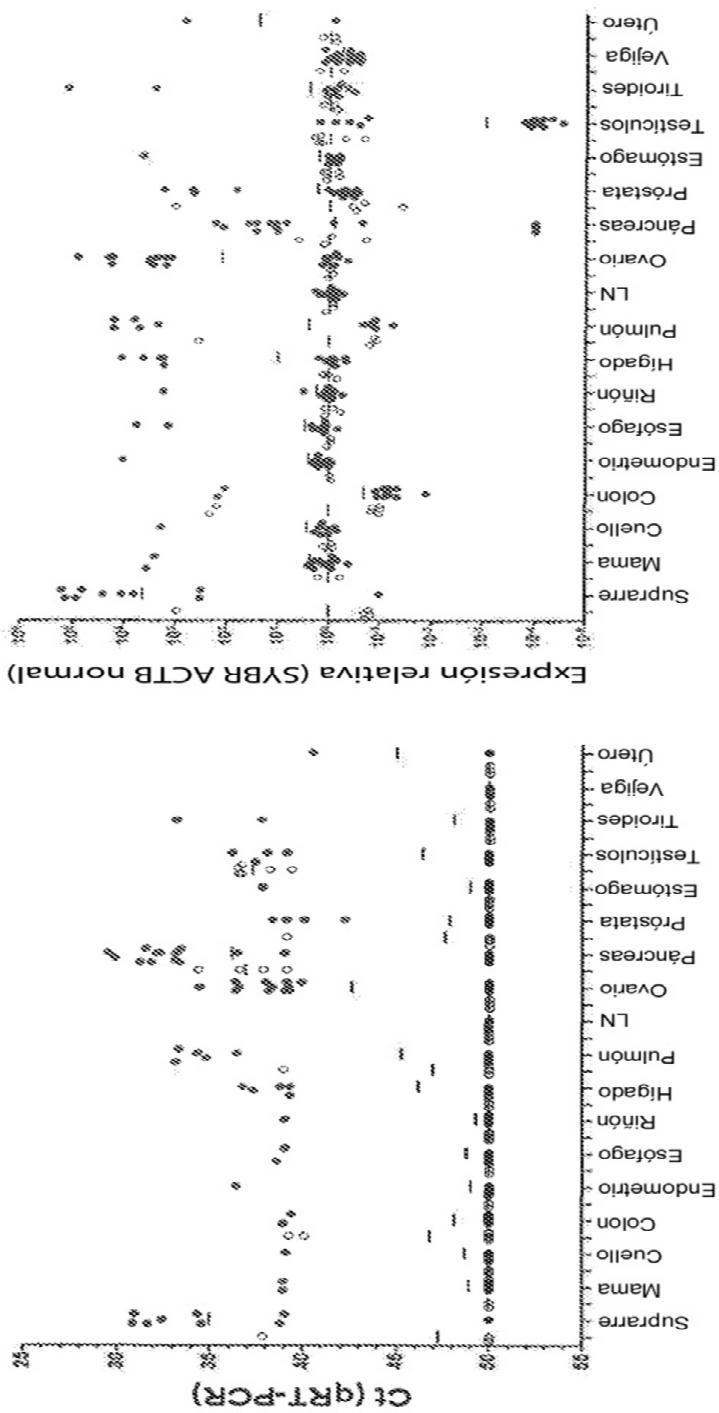


FIG. 9A

FIGURE

**Secuencias de proteínas de las regiones variables
de cadena ligera del modulador SEZ6 murino
ejemplar**

stab	FW1	CDR1	FW2	CDR2	FW3	CDR3	SEQ ID NO.
SC17.1	QWITQSPALMSASPGERSTIC	SANGTSEF	MWYQQKPPSPPTPWY	LTSNLAS	GVPARESGSGSGTSTTSMEADEAATYC	QWSNSWPFTGAGTLEK	70
SC17.2	DIVMCSPESSAVS7GERTMSC	KSSQSLYESNQSYK	LAWYQQKPPGSPKLHY	WASTRES	GVPBRTFGSGSGTFTLSSVQAEDLAVYC	KOSVNARTEFGGTLEK	22
SC17.9	DIVMCSPESSAVS7GERTMSC	KSSQSLYESNQSYK	LAWYQQKPPGSPKLHY	WASTRES	GVPBRTFGSGSGTFTLSSVQAEDLAVYC	QDQXNYPPTFGGTLEK	24
SC17.16	DIVMTOSPASLVSQGETHTC	RASANINSN	LWYQQKQGSPQLHY	AATNLAD	GVPBRESGSGSGTYSKINSLOSEDFGIVYC	QHNGTPRTFGSGTLEK	26
SC17.38	DIVVTOSPASLAVS7GERATTC	RASESVEYTSL	MOMFQKQGPGRPLHY	AASNEVS	GVPARESGSGSGTOSLHNHVEEDAMIVYC	QDQRKPPWTGGTLEK	28
SC17.3	DIVMCSPESSAVS7GERTMSC	KSSQSLYESNQSYK	LAWYQQKPPGSPKLHY	WASTRES	GVPBRTFGSGSGTFTLSSVQAEDLAVYC	QAYVSYPPFTGGTLEK	30
SC17.4	DIVMTOSPASMYASGERVTTC	KASQDRISY	LWYQQKQGPSPKLHY	RANRLID	GVPBRESGSGSGTOSLDSYEDGIVYC	LQNDDEPWTGGTLEK	32
SC17.8	DIVVNTQPIPLSPUGQDASIC	RSSQSLVHSGNTY	IHWYQQKPPGSPKLHY	KVSNRBS	GVPBRESGSGSGTFTLKSVEAEQDLYGC	SOTELTPYTFGGTLEKLR	34
SC17.10	DIVMCSPESSAVS7GERTMSC	KSSQSLYESNQSYK	LAWYQQKPPGSPKLHY	WASTRES	GVPBRTFGSGSGTFTLSSVQAEDLAVYC	QDQYWHPPTFGGTLEK	36
SC17.11	ENVLTQSPAMSAASGEVNTMC	RASSVSSYY	LHWYQQKQGSPKLHY	STSNLAS	GVPARESGSGSGTSTTSVEADEAATYC	QDSDYTFETFGSGTLEK	38
SC17.14	DVLMTCPIPLSPUGQDASIC	RSSQDHNSGNTY	LEWYQQKPPGSPKLHY	KVSNRFS	GVPBRESGSGSGTFTLKSVEAEQDLYGC	RGESANYPPTFGGTLEKRI	40
SC17.15	QWITQSPALMSASGEVNTMC	SASSSVWY	MWYQQKPPSPKPWY	LTSNLAS	GVPBRESGSGSGTSTTSMEADEAATYC	QWSNSWPFTGAGTLEK	42
SC17.17	QWITQSPAMASASGEVNTMC	SASSSVWY	MHWYQQKQGSTSPKPWY	DTSKLPS	GVPARESGSGSGTSTTSMEADEAATYC	QWMSSTPFTGAGTLEK	44
SC17.18	DGMYTQSSMYSLSGGERTHC	KASDHINNW	LAWYQQKPPGSPKLHY	GATSLET	GVPBRESGSGSGTFTLSSVQAEDMIVYC	QDQWSPFTGAGTLEK	46
SC17.19	DIVETOSPASLAVS7GQRAISC	KFQSYDYGDSY	MWYQQKPPGSPKLHY	AASNLSE	GVPBRESGSGSGTFTLSSVQAEDMIVYC	HINDDPWTGGTLEK	48
SC17.22	DVLTQPIPLSPUGQDASIC	RSQGSHHNHRTY	LGWYQQKPPGSPKLHY	GISNRPS	GVPBRESGSGSGTFTLSSVQAEDMIVYC	FQGTHVPTFGSGTLEK	50
SC17.24	DIVMCSPESSAVS7GERTMSC	KSSQSLYESNQSYK	LAWYQQKPPGSPKLHY	WASTRES	GVPBRTFGSGSGTFTLSSVQAEDLAVYC	KOSVNARTEFGGTLEK	52
SC17.27	DVMTQPIPLSVTGPASSCK	KSSQSLYESGTY	IHWYQQKPPGSPKLHY	LNKSLDS	GVPBRTFGSGSGTFTLKSVEAEQDLYGC	WQGIOHPRTFGSGTLEK	54
SC17.28	BILITOSPABSWPGEVNSFC	BASQSGTS	IHWYQORTNGSPRLHY	YASESIS	GVPBRESGSGSGTFTLSSVQAEDMIVYC	QWSNSWPFTGAGTLEK	56
SC17.29	DIVMTOSPHFMETVGERHTIC	KASQDQDVGTD	VAWYQQKPPGSPKLHY	WASTRHT	GVPDRTFGSGSGTFTLSSVQAEDMIVYC	QDQSSYPPTFGGTLEK	58
SC17.30	ENVLTQSPAMASASGEVNTMC	CRASSVSSY	LHWYQQKQGSPKLHY	STSNLAS	GVPARESSASASGTSTTSVEADEAATYC	QDQSGTPLTFAGTLEK	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.
SC17.32	DIQMTQSPASLSAVERVITMC	RASGENHNHY	IWYQQQKQGPSPOLLY	MAKTLAD	GIPRSFSGSGSGTQSYLNSLNSLDFEDESY	QHFWSPPTFGGFTKLEK	62
SC17.34	DIKMTQSPASMSAVERVITC	KASEDINSY	IWSFQKQGPSPKPLIV	RANLVD	GIPRSFSGSGGDSLTISLEEDMAGNYC	LYNDEPPTFGGFTKLEK	64
SC17.35	ENVITQSPAMSAVERVITLC	RASSRGSYY	IHWYQQQKQGPSPKLWY	STENLAS	GIPARFSGSGSGTSTLSSVAAEDATYC	QQSAYPTFGGFTKLEK	66
SC17.36	QIVITQSPAMSAVERVITMC	SASSSVY	MWYVQKQGPSPRSPWY	LTSMLAS	GIPARFSGSGSGTSTLSSMEADATYC	QWMSNPPTFGGFTKLEK	68
SC17.39	DVLMTOQPSPVLSGQASIC	SESSSLSVHNGNTY	FHWYQKQGPSPOLLY	KVSNRFS	GIPARFSGSGSGTDTFLKSRYEAEDGVFC	SQSYWPWTFGGFTKLEK	70
SC17.40	DVMTQTQSPERVITGQASIC	ISSCSLSVHNGNTY	IHWYQKQGPSPOLLY	KVSNRFS	GIPDRFSGSGSGTDTFLKSRYEAEDGVFC	SQTHYPFTFGGFTKLEK	72
SC17.41	QIVITQSPAMSAVERVITMC	SASSSVY	MWYVQKQSPSPKPWY	LTSMLAS	GIPTRFSGSGSGTSTLSSMGAEDATYC	QDMWHPPTFGGFTKLEK	74
SC17.42	ENVITQSPAMSAVERVITMC	SASSSVY	MWYVQKQSPSPKLWY	DTSKLTS	GIPARFSGSGSGTSTLSSMEADATYC	FQGSGYPLTFGGFTKLEK	76
SC17.45	ENVITQSPAMSAVERVITMC	SASSSVY	MWYVQKQSPSPKLWY	DTSKLT	GIPARFSGSGSGTSTLSSMEADATYC	FQGSGYPTFGGFTKLEK	78
SC17.46	SEVMTQPKELVSGAGRATIC	KASQSNND	VAWYQKQGPSPOLLY	YASRRT	GIPDRFSGSGYGTDFPFTSQAEADAVFC	CQYQSSSPTFGGFTKLEK	80
SC17.47	QIVITQSPAMSAVERGEMATIC	SASSSVY	MHWYQKQSPSPKLWY	DTSLKAS	GIPARFSGSGSGSYSTLSSMEADATYC	QDMWSPPTFGGFTKLEK	82
SC17.49	DVMTQTPTITVSGPASIC	KSSQSHLESDDGYV	IWHLQKQGPSPOLLY	IWSKLDs	GIPDRFSGSGDFTFLKSRYEAEDGVFC	WQGQHPPTFGGFTKLEK	84
SC17.50	DIVITQSPASLAASIGORATIC	RACSYSTSYV	MHWYQKQSPSPKLW	YASNLSS	GIPARFSGSGSGTDTLNHPVEEDATYC	QHSWEWPWTFGGFTKLEK	86
SC17.53	DIVITQSPASLAASIGORATIC	RACSYSTSYV	MHWYQKQGPSPKLW	YASNLSS	GIPARFSGSGSGTDTLNHPVEEDATYC	QHSWEPTFGGFTKLEK	88
SC17.54	DVLTQPTPTITVSGPASIC	KSSQSHLESDDGYV	IWHLQKQGPSPOLLY	IWSKLDs	GIPDRFSGSGSGTDTFLKSRYEAEDGVFC	WGTHFPWTFGGFTKLEK	90
SC17.56	DIVMSQPSLAVSGVITMC	KSSQSLYSNQKHY	LAWYQKQGPSPOLLY	WASTRES	GIPDRFSGSGSGTDTLSSWKAEDAVFC	QQYNNWYPTFGGFTKLEK	92
SC17.57	QIVITQSPAMSAVERVITC	TASSSVYY	IHWYQQQKQGPSPKLWY	STSMLAS	GIPPRFSGSGSGTSTLSSMEADATYC	HQYHSPPTFGGFTKLEK	94
SC17.59	DIQMTQSPASMSAVERVITC	RASGENHNHY	IHWYQKQGPSPOLLY	MAKTLAD	GIPRSFSGSGSGTQSYLNSLNSLDFEDESY	QFWSMSPPTFGGFTKLEK	96
SC17.61	QIVITQSPAMSAVERVITC	SASSSVY	IWYVQKQGPSPRSPWY	RTSMLAS	GIPARFSGSGSGTSTLSSMEADATYC	QDNHSPWPFGGFTKLEK	98
SC17.63	SIVMTQPKELVSGAGRATIC	KASQSVNSD	VAWYQKQGPSPOLLY	ASNRRT	GIPDRFSGSGYGTDFPFTSQAEADAVFC	QQGSSSPPTFGGFTKLEK	100

FIG. 10A (Cont.)

**Secuencias de proteínas de las regiones variables
de cadena ligera del modulador SEZ6 murino
ejemplar**

mAb	FW1	CDR1	FW2	CDR2	FW3	CDR3	SEQ ID NO.
SC17.71	DQMTQTSSAASVGETVTC	RASGMHNVY	LTVYQQRQGKPSQQLVY	NAKTHAV	GYPFRFSSSGGTQYSKNSLOPDEGYTC	QHAWNTPTFGGGTLEIK	102
SC17.72	DQMTQTSSAASLGVRTTC	SACQISWY	IWWYQKPGDGTLLVY	YTSVSHS	GVPFRFSSSGGTDSLTNLPEDAIYC	QQYSKPLPFAGGSTLEIK	104
SC17.74	DQMTQTSSYLYSLGVRTTC	KASDHNNW	LAWYQKPGMNPRLIS	GATSLET	GYPFRFSSSGGTDTLSLTQEDATVYC	QQYSPLITPTFGGGTLEIK	106
SC17.76	DNFTQDELNPVTSSESYTC	RSOSLILKDGTY	IWWYQKPGQSPOLIV	LMSTRAS	GYPDRFSSSGGTDTLESRKNAEDGVYC	QCLVEVPTTFEGGGTLEIK	108
SC17.77	DQMTQTSSAASVGETVTC	RASGMHNVY	LAWYQKQKGKPSQQLVY	NAKTAAD	GYPFRFSSSGGTQYSKNSLOPDEGYTC	QHAWSPPTFGGGTLEIK	110
SC17.79	DQMTQTSSAASVGETVTC	RASGMHNVY	LAWYQKQKGKPSQQLVY	NAKTAAD	GYPSRFSSSGGTQYSRNSLOPDEGYTC	QHFWSPTTFEGGGTLEIK	112
SC17.81	DIVMSQSPSSVTVSGERTTC	KSOSLSTNRKVY	LAWYQKPGQSPRLIV	WASTRES	GYPDRFSSSGGTDTFLAISNKAEADAVYC	QQYSWPTTFEGGGTLEIK	114
SC17.82	QWVTDSPAMMASGEETLTC	SASSISVY	MHWYQKQSGTSPKLVY	STENLAS	GYPFRFSSSGGTTSISMEADADYC	HQWSSTPTFGGGTLEIK	116
SC17.84	QWVTDSPAMMASPGEKVTMC	SASSISVY	MHWYQKQSGTSPKRVWY	DISKLAS	GYPARFSSSGGTTSISMEADAAIYC	QWSSTPTTFEGGGTLEIK	118
SC17.85	DIVMTQAAFSNPVTLGSASC	RSKSLHNGTY	IWWYQKPGQSPQQLVY	QNSNLAS	GYPFRFSSSGGTTSISPLTRISMEADGVYC	AQNLEPTTFEGGGTLEIK	120
SC17.87	DIVMTQPLSPVSLGDQASC	RSKSLVHNGTY	IWWYQKPGSPRLIS	KVSNFES	GYPDRFSSSGGTDTFLKSRVNEADGVYC	SCSTHPMPPTFGGGTLEIK	122
SC17.89	DIVMTQPLSPVSLGDQASC	RSKSLVHNGTY	IWWYQKPGSPRLIV	KVSNFES	GYPDRFSSSGGTDTFLKSRVNEADGVYC	FEGSHPTTFEGGGTLEIK	124
SC17.90	DIVMSQSPSSLANSVGENVTMC	KSOSLYSSMRKVY	LAWYQKPGQSPRLIV	WASTRS	GYPDRFSSSGGTDTFLISWKAEADAVYC	HQYSYPLTFAGGTLEIK	125
SC17.91	DIVMTQPLSPVSLGDQASC	RSKSLVHNGTY	IWWYQKPGSPRLIV	KVSNFES	GYPDRFSSSGGTDTFLKSRVNEADGVYC	SCSTHPMPPTFGGGTLEIK	126
SC17.93	DIVMSQSPSSLANSVGENVTMC	KSOSLYSSMRKVY	LAWYQKPGSPRLIV	WASTRES	GYPDRFSSSGGTDTFLISWKAEADAVYC	QYVYRPLTFAGGTLEIK	128
SC17.95	DQMTQTSSAASLGVRTTC	SACQINWY	IWWYQKPGDGTLLVY	YTSVSHS	GYPFRFSSSGGTDSLTNLPEDAIYC	QQYSKPLPFAGGSTLEIK	130
SC17.97	DIVMTQPLSPVSLGDQASC	RSKSLVHNGTY	IWWYQKPGSPRLIV	KVSNFES	GYPDRFSSSGGTDTFLISWKAEADGLYFC	SCSTHPMPPTFGGGTLEIK	132
SC17.99	DIVMSQSPSSLANSVGENVTMC	ESSRSLYSSMRKVY	LAWYQKPGSPRLIV	WASTRS	GYPDRFSSSGGTDTFLISWKAEADAVYC	QQYSPLITPTFGGGTLEIK	134
SC17.101	QWVTDSPAMMASPGEKVTMC	SASSISVY	MHWYQKQSGTSPKRVWY	DISKLAS	GYPFRFSSSGGTTSISMEADAAIYC	QHWSNNPTTFEGGGTLEIK	136

FIG. 10A (Cont.)

**Secuencias de proteínas de las regiones variables
de cadena ligera del modulador SEZ6 murino
ejemplar**

mAb	FW1	CDR41	FW2	CDR2	FW3	CDR3	SEQ ID NO.
SC17.114	DIVMTQSPSLPVSGLQATISC	RSSCSLVRHSGNFTY	LHMYTQKPGGSPPLIY	KVSSRF	GVPARFGSGSGTDTLKSVEADLGWYC	SQSTHPPTEGGTKEIK	140
SC17.115	DIVMTQSPSLPVSGLQATISC	RSSCSLVRHSGNFTY	LHMYTQKPGGSPPLIY	RVSNRIS	GVPARFGSGSGTDTLTSNEADELGWYC	SQSTHPPTEGGTKEIK	142
SC17.120	DIVMTQSPSLPVSGLQATISC	RASESVDSGNFSF	MHWYQQDQGPQPKLVY	RASNLIS	GIPARFGSGSGTDTLTSNEADELGWYC	QDSALDPTEGGTKEIK	144
SC17.121	QWLTQSPAMSAASPGERATTC	SASSSSY	MHWYQQSISGSPKRWVY	DTSKLAS	GVPARFGSGSGTYSYSTSMEADEAATYC	QQWNTTPFGSTKEIK	146
SC17.122	BIVTQDLSNPVTSSESYNSC	RSISLILYDKGTY	UNWFLQPGCSPQLIV	LMSTRAS	GVDRIEGSGSGTDTLKSVEADLGWYC	QKVEVPTFGGTEIK	148
SC17.140	QWLTQSPAMSAASPGERATTC	SASSSSY	MHWYQQSISGSPKRWVY	DTSKLAS	GVPARFGSGSGTYSYSTSMEADEAATYC	QWSTSPPTFGSTKEIK	150
SC17.151	DIVMTQSPSLAVSGLQATIFC	RASESVDSGNFSF	MHWFQDQGPQPKLVY	RASNLIS	EIPAREFGSGSGTDTLHSPEADEAATYC	QWSHEDPTEGGTKEIKR	152
SC17.156	DIVMTQSPSLPVSGLQATISC	RSSCSLVRHSGNFTY	LEWYQKPGGSPPLIY	KVSSRF	GVPARFGSGSGTDTLKSVEADLGWYC	EGFSHMPTEGGTKEIK	154
SC17.161	DIVMSQSPSSLAVSGLQATANC	ESSCSLYNSRQWVY	LAWYQQKPGGSPPLIY	WASTROS	GVPARFGSGSGTDTLTSVADPAVYC	QKVEVPTFGGTEIK	156
SC17.166	QWLTQSPAMSAASPGERATTC	SASSSSY	MHWYQQSISGSPKRWVY	DTSKLAS	GVPARFGSGSGTYSYSTSMEADEAATYC	QWSTSPPTFGGTEIKR	158
SC17.187	DIVMTQSPSSMVAISGLERVITC	KASQDINSY	ESWFQDQGPQSPETIY	RANRID	GVPARFGSGSGTYSYSTSMEADEAATYC	LGYDEEPPTFGGTEIK	160
SC17.191	QWLTQSPAMSAASPGERATTC	SASSSSY	MHWYQQSISGSPKRWVY	DTSKLAS	GVPARFGSGSGTYSYSTSMEADEAATYC	QDWSSSPPTEGGTKEIK	162
SC17.193	DIVMTQSPSLAVSGLQATISC	RASESVDSGNFSY	MHWYQQDQGPQPKLV	LASNLES	GVPARFGSGSGTDTLHSPEADEAATYC	QHSRELPTFGGTEIKR	164
SC17.199	DIVMTQSPSLAVSGLQATISC	RASESVDSGNFSF	MHWYQQDQGPQPKLV	RASNLES	GVPARFGSGSGTDTLHSPEADEAATYC	QGSNEDPTFGGTEIKR	166
SC17.200	DIVMTQSPSLAVSGLQATIFC	RASQSYDNGSY	MHWFQDQGPQPKLV	AASNVOS	GVPARFGSGSGTDTLHSPEADEAATYC	QKSHEDPTFGGTEIK	168

FIG. 10A (Cont.)

Secuencias de proteínas de las regiones variables de cadena ligera del modulador SEZ6 humanizado ejemplar

mb	Fv1	CDR1	Fv2	CDR2	Fv3	CDR3	SEQ NO.
SC17.16	DIQMTQSPSLASVGERATTC	RASARNNSN	LWYVQKQKGSKAPLLV	AATNLAD	GYPRSSESSGSGTDFLTISSEQPEADATYC	QHEWGPRTFGGGTKEK	170
SC17.17	EIVLTQSPATSLSPGERATSC	SASSSVY	MHWYQKPKQGCPAPLLV	DTSKPS	GIPARFSESSGSGTDFLTISSELEPDAVYC	QQWSSTPPFGQGTKEK	172
SC17.24	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIN	ISSCGELLYSSNSY	LAWYQKQKGCPPLLV	WASTRES	GVPDRSESSGSGTDFLTISSEQADAVYC	KQSYNHRTEFGGGTKEK	174
SC17.28	EIVLTQSPDEQSTPKAETTC	RASQISGTS	HHWYQKQKDQCPPLIK	YASESIS	GYPRSSESSGSGTDFLTISSEADAAATYC	QDSNSWPLFGQGTKEK	176
SC17.34	DIQMTQSPSLASVGERATTC	KASQDINSY	LSWYQKPKQGCPAPLLV	RANRVD	GYPRSSESSGSGTDFLTISSEQPEADATYC	IQDDEPPTFGGTKEK	178
SC17.46	AIDQMTQSPSLASVGERATTC	KASRWNND	VAWYRERKPKAPLLV	YASNRVT	GYPRSSESSGSGTDFLTISSEQPEADATYC	QQDYSSEPTFGQGTKEK	180
SC17.53	EIVLTQSPATSLSPGERATSC	RASESYDQYGSF	MHWYQKPKQGCPAPLLV	RASHIES	GIPARFSESSGSGTDFLTISSELEPDAVYC	QSHEDPFYFGQGTKEK	182
SC17.55	DIVMTQSPDSLAVSLGERATNC	ISSCGELYSNQKAV	LAWYQKPKQGCPPLLV	WASTRES	GVPDRSESSGSGTDFLTISSEQADAVYC	HQYYSPLTFGGTKEK	184
SC17.56	DIVMTQTPSLSPVTPGERATSC	RSQCSWHSNGATY	LEWYLQKQGCPOLLY	KVSARFS	GYPDRSESSGSGTDFLTISSELEPDAVYC	CFQGSHWAPTFGGTKEK	186
SC17.161	DIVMTQSPDSLAVSLGERATNC	ISSCGELYNQKAV	LAWYQKQKGCPPLLV	WASTRES	GVPDRSESSGSGTDFLTISSEQADAVYC	QDYNPFLPFTFGQGTKEK	188
SC17.200	EIVLTQSPATSLSPGERATSC	RASQSYDINGSY	MHWYQKPKQGCPAPLLV	AASWVQS	GIPARFSESSGSGTDFLTISSELEPDAVYC	QOSEDOPTFEGGTKEK	190
SC17.200v1	EIVLTQSPATSLSPGERATSC	RASQSYDINGSY	MHWYQKPKQGCPAPLLV	AASWVQS	GIPARFSESSGSGTDFLTISSELEPDAVYC	QOSEDOPTFEGGTKEK	192

FIG. 10A (Cont.)

**Secuencias de proteínas de las regiones variables
de cadena pesada del modulador SEZ6 murino
ejemplar**

mAb	FW1	CDRH1	FW2	CDRH2	FW3	CDRH3	SEG NO.
SC17.1	SDVQDQSPGPVKPSQSLVTCV	GYSITWGY	WAWWQPGPKNLKLEMAGW	HHSQGTN	YHPSLRSRISTDKTQFLQCLNSITTDATYC	ATRWDYFDWQGQGTIVSS	21
SC17.2	QVQLOQSDAEVLVKPGAVSKSCKS	GFTFDT	IHWAKMQRPEGLEWIGY	HYDQGST	KYNKEPKKATTDADSSSTAYMQLSLTSEDSAVYC	ARSYMYFDWQGQGTIVSS	23
SC17.9	OYVHQQSGAEIVRGAVSKSCKS	SEFTFDW	MHNWKRPQPGKLEWIGA	IDPDSST	SYNPFRKGKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	ARRSTSKPLWVNGQGTIVSS	25
SC17.16	EVOLQQSGPELMRPGAVSKSCKS	GFTFDW	MHWVKKQNGKSLWEIGE	IMPHGGT	ANQKEPKKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	ARYDGFDWQGQGTIVSS	27
SC17.38	OVTIKESGPGLQPSQSLTCSFCS	GFSFTSGMS	VGMWRQPSRGLEWLAH	IWWNDK	YHMPALKSRTDKTQSMQVKAQVTAATYC	ARROQYAMDWQGQGTIVSS	29
SC17.3	QVQLOQDGPGLVYKPGAVSKSCKS	SFTSFPSW	IHCYKQPGKQGLEWIGY	IMPNSGRT	YNNKEPKKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	VRGGTGTTMDWQGQGTIVSS	31
SC17.4	QIQUVQSGPELKPKGETVKSKSCKS	GFTFDYS	MHWVKKQPGKGLKWLIGW	INTYGEP	TYSEDFKGRFASLTSASTAVQNLKNEKDATYC	VRNK6WIAWVNGQGTIVSSA	33
SC17.8	QYHICQGSGPEVVKPGAVSKSCKS	GFTFSW	IEMWKQPGKQGLEWIGE	IRGSQAT	YNNKEPKKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	AGSPAAWVNGQGTIVSSA	35
SC17.10	EVOLQQSGAEVPGAVSKSCKS	GFTFDY	MHWVKKQPGKQGLEWIGR	IEPARWNT	KDQPKFQGKATTDATDSNTAYQLESSTEDATYC	VRGNNWVNGQGTIVSSA	37
SC17.11	EVOLQQSGPELVPGAVSKSCKS	GFTFDY	MHWVKKQSGQSLWIGEV	IPYDDET	FYNKEPKKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	ARRHRYBESFYAIDWVNGQGTIVSS	39
SC17.14	EVOLQQSGEPVVKPGAVSKSCKS	GFTFDW	MHWVKKQSHGQSLWEIGW	IRPYGNNT	YHNCQKEPKKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	TRMGTTVIGAWVNGQGTIVSS	41
SC17.15	OYVKESEGGGLVKGEGKSLCEAAS	GFTFSY	MSWVRLTPERKLEWAV	ITSGGGNT	YDPSVQAKRFISDQAKNLYLQEMASLSKEDTAMYC	ARDYDGSSTVMEANWNGQGTIVSSA	43
SC17.17	EVOLQQSGPEVKPGAVSKSCKS	GFTFDW	MHWVKKQNGKSLWEIGE	IMPHGGT	YHNCQKEPKKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	ARTYSPYEFANWNGQGTIVSSA	45
SC17.18	OVTIKESGPGLQPSQSLTCSFCS	GFSFTSGMS	VWHRQPSKRELEWAD	IWWNDK	YHPSLRSRISTDKTQFLQCLNSITTDATYC	ARKERTARATRFGATWNGQGTIVSSA	47
SC17.19	SDVQDQSPGPVKPSQSLVTCV	GFTFSYT	WAWWQPGPKNLKLEMAGY	HYDQGST	YHPSLRSRISTDKTQFLQCLNSITTDATYC	ARSYMYFDWQGQGTIVSSA	49
SC17.22	QYHACQSGPELKPKGETVKSKSCKS	GFSFTNG	MHNWKRPQPGKLEWIGW	INTYGEP	TYADDIFKGRFASLTSASTAVQNLKNEKDATYC	TRYYGSSYDYLDMQGQGTIVSS	51
SC17.24	QVQLOQSDAEVLVKPGAVSKSCKS	GFTFDHT	IHWAKMQRPEGLEWIGY	HYDQGST	KYNKEPKKATTDADSSSTAYMQLSLTSEDSAVYC	CARSYMFDWQGQGTIVSS	53
SC17.27	QVQLOQDGPGLVYKPGAVSKSCKS	GFTFDYE	MHWVKKQPGKQGLEWIGG	IDPTEGTA	YHNCQKEPKKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	TRWTSYNGSPGTIVSSA	55
SC17.28	QVHQHPSPELVVKPGAVSKSCKS	GFTFDY	IHWAKRQPGKQGLEWIGY	ISSESSGT	YHNCQKEPKKATTDADPSSTAHMHSUISEDSAVYC	AREGVYEWVNGQGTIVSS	57
SC17.29	EVOLQQSGPELMRPGAVSKSCKS	GFTFDW	MHWVKKQNGKSLWEIGE	IMPHGGT	YHNCQKEPKKATTDOSSTSAYMQLSLTSEDSAVYC	AGGPADQFDWQGQGTIVSS	59
SC17.30	EVOLQQSGEPVVKPGAVSKSCKS	GFTFSW	MHWVKKQPGKQGLEWIGW	IMPHGGT	YHPSLRSRISTDKTQFLQCLNSITTDATYC	ARDYDGSSTVMEANWNGQGTIVSS	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.
SC17.32	EVKLESGGGLVQPGSMRKLSCVAS	GFTFSNYW	MNWVROSPERKPLEWVAE	IIRLKSNNYAT	HYAESVKGRFTISRDSSKGSKVLOMNNLETEDTGIVC	TRHYYAMDIYWGQGTIVTSS	63
SC17.34	EVLQLOQSGPELYKPGSMRKLSCVAS	GTFIDYN	MDWVVKQSHCKRKLEWIGY	IYPDNGGA	GYNOKFKRKAITLVDKSSSTAYMEIERSLTSEDSAVYC	SRSITTAWFAYMWGQGTIVTSS	65
SC17.35	EVLQLOQSGPELYKPGSMRKLSCVAS	GTFIDYN	IHWVVKQSHGSKLSCVAS	IHPNGET	FYNQKFKRKAITLVDKSSSTAYMEIERSLTSEDSAVYC	ARRGWYLTEKAMIDYWGQGTIVTSS	67
SC17.36	EVLQLOQSGPSLVKPSOSLTCVY	GDSISETY	WNNWIRKEPKRKVEWIGY	INYSGET	YINPSSURSISITRDTSKCYQYLQLNSVTSEDTATYC	ARTSYRKFLPAWISQGTIVTSS	69
SC17.39	EVLQLOQSGGGLVQPGSMRKLSCVAS	GFTFSNG	MHWVROAPEKPLEWVAE	ISSNDGH	YADATVGRFTISRDSSKGSKVLOMNNLETEDTGIVC	ARPSNWYFDWNGQGTIVTSS	71
SC17.40	QVQLOOQPGEAEVPRGASMKLSCVAS	GTFIDYV	MINWVVKQRPDGQGLEWIGT	IOPSDSVT	RYNQKFKRKAITLVDTSESSAYMQMLSSLTSEDSAVFC	ASGGRGFGFYGWGLGIPTVTSS	73
SC17.41	DVALVESGGGLVKGIGSKLSCVAS	GFTFSYA	MSWVROAPEKPLEWVAE	ISSGGGNT	YPODSVKGRAFTISRDSSKGSKVLOMNNLETEDTGIVC	ARRYDYGTSVMAFAYMWGQGTIVTSS	75
SC17.42	DVKLVESGGGLVVPRGSKLSCVAS	GFTFSYT	MSWVROAPEKPLEWVAE	INSGGSNT	YPODSVKGRAFTISRDSSKGSKVLOMNNLETEDTGIVC	TNGNHAWGQGTIVTSS	77
SC17.45	QVQLOQQPSVLYRPGDSEKLSCKAS	GFTFSYV	MHWVVKQSPGQGLEWIGE	IHPHSST	NYNEKFKRKAITLVDKSSSTAYDLSLTSEDSAVYC	VGGHYDWGQGTIVTSS	79
SC17.46	QVQLOOQPGEAEVPRGASMKLSCVAS	GFTFSYV	INWVKQRPGQGLEWIGN	IHPDTITI	NYNEEKFKRKAITLVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYC	AREYDGTYDAMDIYWGQGTIVTSS	81
SC17.47	EVLQLOQSGPELYKPGASVKSCVAS	GYSFTDYN	MHWVVKQSPKLEWIGE	IMPSTGTT	TYNQNKAKAITALTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYC	ARGGFLYYDYGWQGTIVTSS	83
SC17.49	QVQLOQSGAELVPRGASVYLSCKAS	GFTFEVE	MHWVVKQTPVHGLEWIGG	IDPETGGT	AYNOKFKRKAITLVDKSSSTAYMEIERSLTSEDSAVFC	TRWFSYWGQGTIVTSS	85
SC17.50	EVLQVESGGGLVKGIGSKLSCVAS	GFTFSYD	MHWVROAPEKPLEWVAE	ISSGSRTH	YADTVKGRAFTISRDSSKGSKVLOMNNLETEDTGIVC	ARYYYGSTYGFDNWGTGTTIVTSS	87
SC17.53	EVLQLOQSGPELYKPGASVKSCVAS	GTFIDYN	MHWVVKQSHCKRKLEWIGY	IHPYNGSS	GYNOKFKRKAITLVDKSSSTAYMEIERSLTSEDSAVYC	ARSYDIDTWESYWGQGTIVTSS	89
SC17.54	EVKLESGGGLVQPGSMRKLSCVAS	GFTFSNYW	INWVKQSPERKPLEWVAE	IIRLKSNNYAT	HYAESVKGRFTISRDSSKGSKVLOMNNLETEDTGIVC	TRGGYWGQGTIVTSS	91
SC17.56	QIQLVQSGPELKPKPGETVKSCVAS	GFTTNG	BANVVKQAPGSKLWMAW	INTYTGEP	TYADEDFKGRFAELETSSASTASLQUNLNKNEEDATYC	ARIQDOSSPDLYWGQGTIVTSS	93
SC17.57	QIQLVQSGPELKPKPGETVKSCVAS	DYTFIDS	IHWVROSPKGKLGKWMGV	INTEGEPT	VAEDEFKGRFAELETSSASTASLQUNLNKNEEDATYC	ARGRRYGHDMIDYWGQGTIVTSS	95
SC17.59	EVKLESGGGLVQPGSMRKLSCVAS	GFTFSNYW	MNWVROSPERKPLEWVAE	IIRLKSNNYAT	HYAESVKGRFTISRDSSKGSKVLOMNNLETEDTGIVC	TRLWDFAAMDYWGQGTIVTSS	97
SC17.61	QVTLKESGFGILQPSQTSLTCSPS	GFSLSTFGMG	VGWVROSPGKPLEWLAQ	IWWDQYK	YNPFAKSLRFTSKOTSKVNFELKIANVOTADATATYC	ARIGYPGSSRCVWFDWGTSSSTIVTSS	99
SC17.63	QVQLOQSDAEVLPGASVKSCVAS	GTFIDIT	IHWVVKQSPERKPLEWIGY	IYPGDSNT	KYNEKFKRKAITLADISSSTAYMQLNSLTSEDSAVFC	ARMITYYFDYWGQGTIVTSS	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.
SC17.71	EVKLEEEGGGLVCPGGSMKLSICVAS	GIFTSYW	MHWVKRQSPERKGLENVAF	IRKSNNNST	HYAESVKGRFTISRDSSSVLQMNINRAEDTGAYC	TRHYYYAMDYWGQGTSVYSS	103
SC17.72	EVQLVESEGGGLVCPGGSMKLSICVAS	GFTFSYG	MSWVYRQTPERKLEMVAA	INSNSGST	YPPDTYKGRFTISRDNGKNTLYLQMSLSEDIAVYC	VRDDEGVFFFAVYNGQGTLYVSA	105
SC17.74	QYQIKQSCGPGLYAPSGSLLTICVS	GFTLTYG	VDWVYRQSPGKGLWEMIGV	IWGGGST	MNSALKSRSLSTHDNSKQYFLKMNSELQTDIAMYC	ASGBYDGSLWFAWGDSTLVTVSA	107
SC17.76	EVQLVESEGGGLVCPGGSMKLSICVAS	GFTFSYG	MSWVYRQTPDKRELEWVAT	ISGGGFT	YPPDSVKGRFTISRDNAKNTLYQMSLSEDIAVYC	SRIHGWGWGQGTSVYSS	109
SC17.77	EVKLEEEGGGLVCPGGSMKLSICVAS	GFTFSYW	MHWVKRQSPERKGLENVAF	IRLISNNYAT	HYAESVKGRFTISRDSSSVLQMNINRAEDTGAYC	TRHYOAMDYWGQGTSVYSS	111
SC17.79	EVKLEEEGGGLVCPGGSMKLSICVAS	GFTFSDYW	MHWVKRQSPERKGLEYVAE	IRLISNNYAT	HYAESVKGRFTISRDSSSVLQMNINRAEDTGAYC	TRHYYYALDYWGQGTSVYSS	113
SC17.81	EVQLQDSGAELVKPGASVYKLSCTAS	GFMNDTY	YHNLKQRPQEGLEWIGR	IDPANVNT	KIDPKFOGKATIATDTSNTAWLQSLTSEDTAVYC	GRGNAYWGQGTLTVVSA	115
SC17.82	EVQLQDSPELVKPGASVYKRSACKAS	GFTFTSY	MHWVKRQSHGSKLEWIGR	VNPNNNGA	SYNQKFKGKATITDVSLSLTAVMRLNLSLTSEDAVYC	SRSGLYYYAMDYWGQGTSVYSS	117
SC17.84	EVQLQDSPELVKPGASVYRMCKAS	GFTFTDYN	NMMHWVKQNOQGSKLEWIGE	VNPNTGGI	GYNQKFKGKATITDVSLSLTSDAVYC	ARDGNYCDDYWGQGTSVYSS	119
SC17.85	EVQLVESEGGGLVCPGGSMKLSICVAS	GFTFSYW	MSWVYRQTPDKRELEWVAT	ISTGGTT	YPPDSVKGRFTISRDNAKNTLYQMSLSEDIAVYC	VGQSTSVDVFAYWGQGTSVYSS	121
SC17.87	EVQLQDSGAELVKPGASVYKLSCTAS	GFMNDWY	YHNVYQRPQEGLEWIGR	IDPESDNT	LWPKFQGKAATDTSNTAVYQSLTSEDAVYC	TINTTFAYWGQGTLTVVST	123
SC17.89	OYQLQDSGAELVRPGTYSVYKSCCTS	GYAFTRYL	IHWVKRQPFQGLEWIGV	INPSGGGT	INYNKEFKATITDADSSSTAYMQLTSLSDDAVYC	TRDGYFFFVFAWGDSTLVVSA	125
SC17.90	OYQLQDQPSVYLRPGASVYKLSCTAS	GFTFTSYW	MHWVKRQPSQGLEWIGE	IHPNGST	NYNEKEFKGKATITDVSLSLTSDAVYC	ARWTLTFYWGQGTLTVVSA	127
SC17.91	EVQLVESEGGGLVCPGGSMKLSICVAS	GFTFSYG	MHWVKRQPERKGLENVAF	ISRGSTI	HYACTYKGRFTISRDNAKNTLYLQMSLSEDIAVYC	ARRPNWYEWGQGTSVYSS	129
SC17.93	QYQIKQSCGPGLYAPSGSLLTICVS	GFTFSYW	VHWVKRQPGQGLEWIGV	INPRNGRN	NYNEKEFKATITDVSLSSTAYMQLSSPTSEDAVYC	AREDYDGGDYAMDYWGQGTSVYSS	131
SC17.95	EYELQDSPELVKPGASVYKLSCTAS	GMYTEYT	MQWVKLSHGSKLEWIG	INPNNGIT	SYNQKFKGKATITDVSLSSTAYMELRSKSEDIAVYC	ARAGLGNNVWAMDYWGQGTSVYSS	133
SC17.97	QYQIKQSCGPGLYAPSGSLLTICVS	GFTFSYW	MHWVKRQPGQGLEWIGV	IPSTIET	ENWOKFKATITDVSLSSTAYMQLSSPTSEDAVYC	ARSSYGSSEPDWQGQGTSVYSS	135
SC17.98	EVKLEEEGGGLVCPGGSMKLSICVAS	GFTFSDW	MDWVKRQSPERKGLENVAF	IRSANNHAT	YHAEVKGRFTISRDSSSVLQMNINRAEDTGAYC	VSTGTSYWGQGTLTVVSA	137
SC17.102	EVQLQDSPELVKPGASVYRMCKAS	GDTFTDYN	IHWVKQNOQGSKLEWIGE	VNPNGGI	GYNQKFKGKATITDVSLSSTAYMELRSKSEDIAVYC	AMGRWYFDWGAGFTVYSS	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	EVQLQSGPEAKPGASVKSCKA	GYFTDYY	MHWVKOSHGSLEWIGR	VNTNNGET	SYDQKFGKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	VIPAWFAYWGGTGTIVTVA	141
SC17.115	QVQLQSGSVAIYRGASVKSCKA	GFTFSY	MHWVKQRPQGLEWIGE	IHPNSGNT	RYNFKFGKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	AGGWDYDMGQGTTLTVSS	143
SC17.120	EVQLQSGTVAIYRGASVKSCKA	GYFTSYW	MHWVKQRPQGLEWIGA	FYPGNST	YNGQKFGKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	SRS6SGRAFAYWGGTGTIVTVA	145
SC17.121	EVQLQSGSPFLMKPGASVKSCKA	GYFTDHN	IHWVKQHQSLEWIGE	INPNIGGT	GYNQKFGKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	VRGLYFFDYMWGGTGTIVTSS	147
SC17.122	EVHLVESGIDLYKPGEGSILKSAA	GFTFSYG	MSWVRQTPKRLIEWVAT	ISGGTYT	YPDFSVKGRFTSDNAKNTLYQMSLSEDTARYYC	SRHGWWGNGGTIVTVA	149
SC17.140	EVQLQSGSPFLMKPGASVKSCKA	GYFTDYN	MHWVKQNGKSLEWIGE	INPNIGGT	GYNQKFGKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	TRGGYDHYWYFDYMWGGTGTIVTSS	151
SC17.151	EVQLQSGTVIARPGASVKSCKA	GYFTSYW	MHWVKQRPQGLEWIGA	NPGRNDT	TYNQKFGKAKTAVTASTYMEELSLTNEEDSAVYC	TRSGKGFAYWGGTGTIVTVA	153
SC17.156	QVTLKESGPQIOPSQTLSTSFS	GFSLSGGMGV	VSMWERTSGKGELEWIAH	IFWDDDK	WYNPSKSLTKATESNQVFLHTSDADATATYC	ATEGYLYFAYWGGTGTIVTSS	155
SC17.161	EVQLQSGGIVWQPSGSMIKSAAAS	GFTSDAW	MDWYRQSPERGLEWVAE	IRSKPNNHAT	YAAESVKGRTISRDSSKASYLQRNLSRAEDTGYYC	VSTGTSNWGGTGTIVTVA	157
SC17.166	EVQLQSGSPFLMKPGASVKSCKA	GYFTDYN	MHWVKQNGKSLEWIGE	INPNIGGI	GYNQKFGKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	ARDGNYCDYMWGGTGTIVTSS	159
SC17.187	EVHQLOSGSPFLYNGPSSVKSCKA	GYFTDYN	MDWYRQSHGRBLEWIGN	IHPNNEGA	GYNQNEDKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	ARSTAAWFAYWGSQGTIVTVA	161
SC17.191	EVQLQSGSPFLMKPGASVKSCKA	GYFTDYN	MHWVKQNGKSLEWIGE	INPNIGGT	GYNQKFGKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	ARIPLRRYFDYMWGGTGTIVTSS	163
SC17.193	QVTLKESGPQIOPSQTLSTSFS	GFSLTYGIG	VGWNRQPSGKGELEWHLH	IWWNDNK	YNTALKSREITKDSNNOVFKIANVDTADATATYC	ARMVYYDYGGFAYWGGTGTIVTVA	165
SC17.199	EVQLQSGTVAIYRGASVKSCKA	GYFTSYW	MHWVKQRPQGLEWIGA	IHPNSDT	SYHNGKFGKATLYDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYC	TRSGTGWFAIWGSQGTIVTVA	167
SC17.200	QVQLQSGSPFLVLPKGASVKSCKA	GYAFSSW	INWVKQRPQGLEWIGR	IYPEGEDT	NYSGNHFGKATLYDKSSSTAYMOLSSISVDSAVYC	TRGIAVMYDWMGOSTALIVSS	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	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFDYN	MHWVRQAPGQGLEWAGM	IHPNGST	AYNQKGRVYIMTRDTSTVAYMEISRLRSDDTAVAYC	ARYDKGFDYWGQQGTIVTSS	171
hsC17.17	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFDYN	MHWVRQAPGQGLEWAGM	IHPNGST	GYNQKFKGRVYIMTRDTSTVAYMEISRLRSDDTAVAYC	ARTSYSSYEFAYWGGQTIVTSS	173
hsC17.24	EVQLVQSGAEVKKPQATVKSCVS	GTYFDHT	IHWVRQAPGKGLFIEWG	IYPDGST	KYNKEFKGRVYIADTISTDIAYMELSSRSDTAVAYC	ARSTSNYDYWGQGTIVTSS	175
hsC17.28	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFDYV	IHWVRQAPGQGLEWAGM	IISCGSGT	TYNQKFKGRVYTRDTTSATMELSRSLDDTAVAYC	ARGGVRYFDWGGQTIVTSS	177
hsC17.34	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFDYN	MDWVRQAPGQRLIEWG	IYDNGGA	GYNQKFKGRVYIVDTSASTAYMELSSRSDTAVAYC	SRSITAWFAYWGGQTIVTSS	179
hsC17.46	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFSW	IHWVRQAPGQGLEWAGN	IPDITII	NYNEKEFKGRVYIIRDTSATMELSRSLDDTAVAYC	AREYDGYDAMDYWGQGTIVTSS	181
hsC17.151	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFSW	MHWVRQAPGQGLEWAGA	IYPGKSDT	TYNQKEFKGRVYTRDTTSVAYMELSSRSDTAVAYC	ARSERGKFAYWGGQTIVTSS	183
hsC17.155	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFSW	MHWVRQAPGQGLEWAGE	IHPNGST	NYNEKEFKGRVYTRDTTSVAYMELSSRSDTAVAYC	ARVLTFLTYWGQGTIVTSS	185
hsC17.156	QVTLKESSPVLUVKPTEILTICVS	GFSLS7SGM	VSWIRQPPGKALEWLAH	IPWDDK	WYNPLSLKSLTISKTSKSCVVLNTNMDPVDTATYC	ATPGFLYFAYWGGQTIVTSS	187
hsC17.161	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GFTFSDAW	MWDWVRQAPGQGLEWAGM	IRSKPNHHAT	YAESVKGRVYTRDTSASTAYMELSSRSDTAVAYC	ARTGTSWYWGQGTIVTSS	189
hsC17.200	EVQLVQSGAEVKKPGESELKCGS	GYSFSW	IHWVRQMPGKGLEWAGR	IYPEGIDT	RYSGNFGEGVYISAKSISAKSISAYLQWSSIKASDITAMYC	TRGJUMLDYNWGQGTIVTSS	191
hsC17.155vH1	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFSW	MHWVRQAPGQGLEWAGM	IHPNGST	NYNEKEFKGRVYIMTRDTSTVYMEISSLRSDTAVAYC	ARVLTFLTYWGQGTIVTSS	193
hsC17.155vH2	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFSW	MHWVRQAPGQGLEWAGM	IHPNGST	NYNEKEFKGRVYIMTRDTSTVYMEISSLRSDTAVAYC	ARVLTFLTYWGQGTIVTSS	194
hsC17.155vH3	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYENYYW	MHWVRQAPGQGLEWAGM	IHPNGST	NYNEKEFKGRVYIMTRDTSTVYMEISSLRSDTAVAYC	ARVLTFLTYWGQGTIVTSS	195
hsC17.155vH4	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFSW	MHWVRQAPGQGLEWAGM	IHPNGST	NYNEKEFKGRVYIMTRDTSTVYMEISSLRSDTAVAYC	ARVLTFLTYWGQGTIVTSS	196
hsC17.155vH5	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GTYFSW	MHWVRQAPGQGLEWAGM	IHPNGST	NYNEKEFKGRVYIMTRDTSTVYMEISSLRSDTAVAYC	ARVLTFLTYWGQGTIVTSS	197
hsC17.155vH6	QVQLVQSGAEVKKPQASVSKAS	GFTFSDAW	MWDWVRQAPGKGLEWVG	IRSKPNHHAT	YAESVKGRFISSEDRDSKNSLYQOMINSLEKTDATAYC	ARVLTFLTYWGQGTIVTSS	198
hsC17.151vH1	EVQLVQSGGGLVQPGSFLRSKAAS					ARTGTSWYWGQGTIVTSS	199

FIG. 10B (Cont.)

Características del modulador de SEZ6

Clon	Bin	Afinidad Hu (Kd, nM)	Ratón XR	XR de rata (Kd, nM)	XR de cynomolgus	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	Sí	Sí (<1)	N.D.	No	Sí
SC17.7	A	N.D.	Sí	No	No	Sí	Sí
SC17.17	U	1.8	No	Sí (5.0)	Sí	No	No
SC17.19	E	5.3	Sí	Sí	N.D.	No	Sí
SC17.24	C	5.1	Sí	No	Sí	No	No
SC17.26	F	62.0	Sí	Sí (17.4)	Sí	No	Sí
SC17.28	U	22.1	No	Sí (31)	N.D.	No	Sí
SC17.34	A	15.1	No	Sí (79.5)	Sí	No	No
SC17.36	A	6.3	No	No	Sí	No	No
SC17.42	A	2.7	Sí	Sí (3.0)	No	No	No
SC17.45	A	17.4	No	No	Sí	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

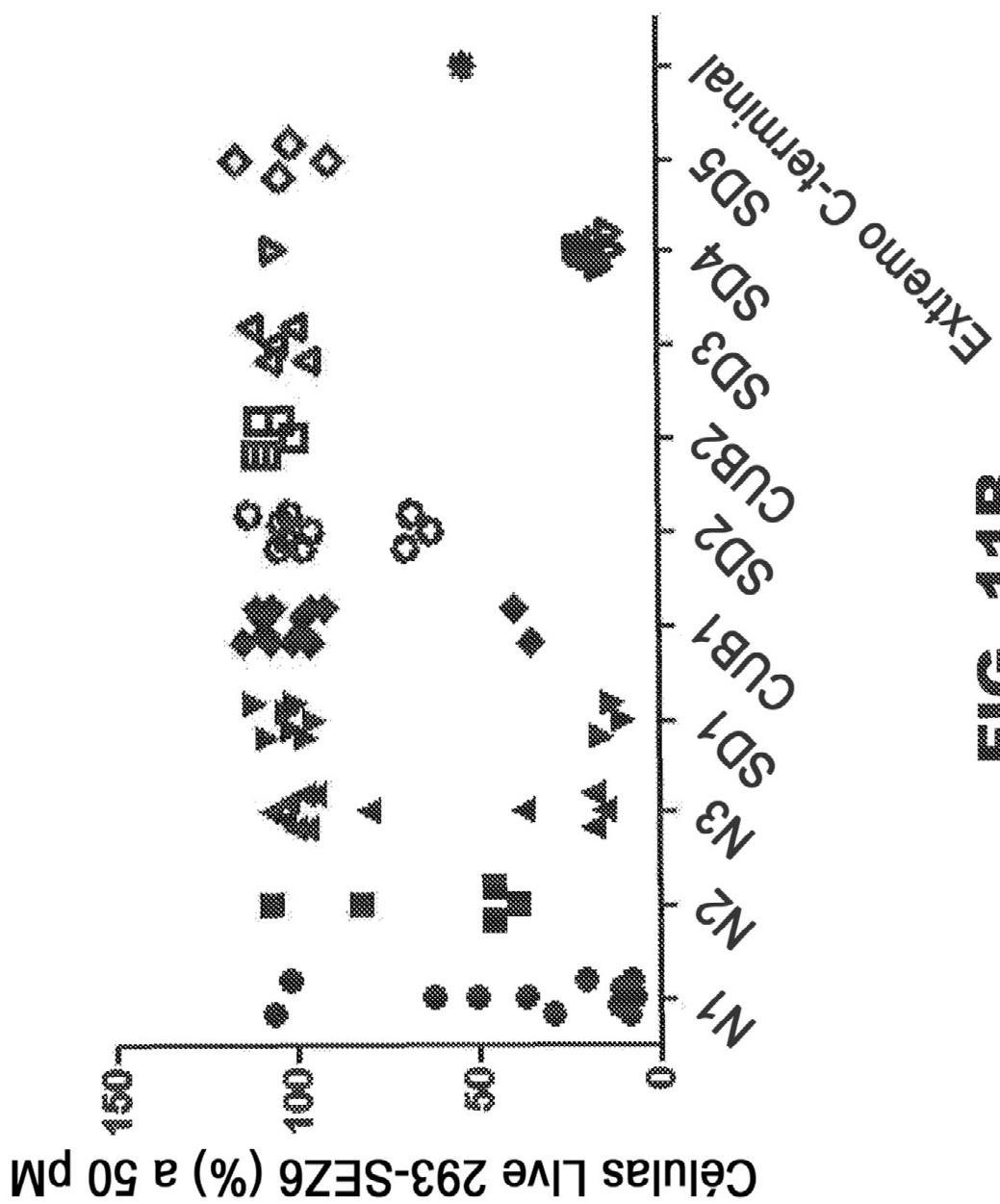


FIG.

**Detección de la expresión de
superficie de SEZ6 en células
HEK-293 modificadas**

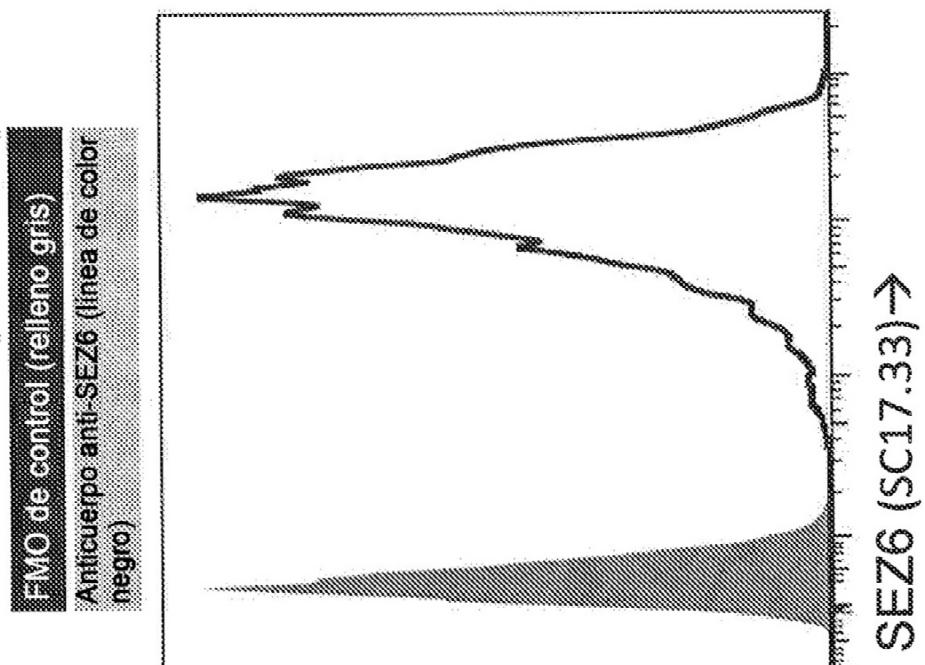
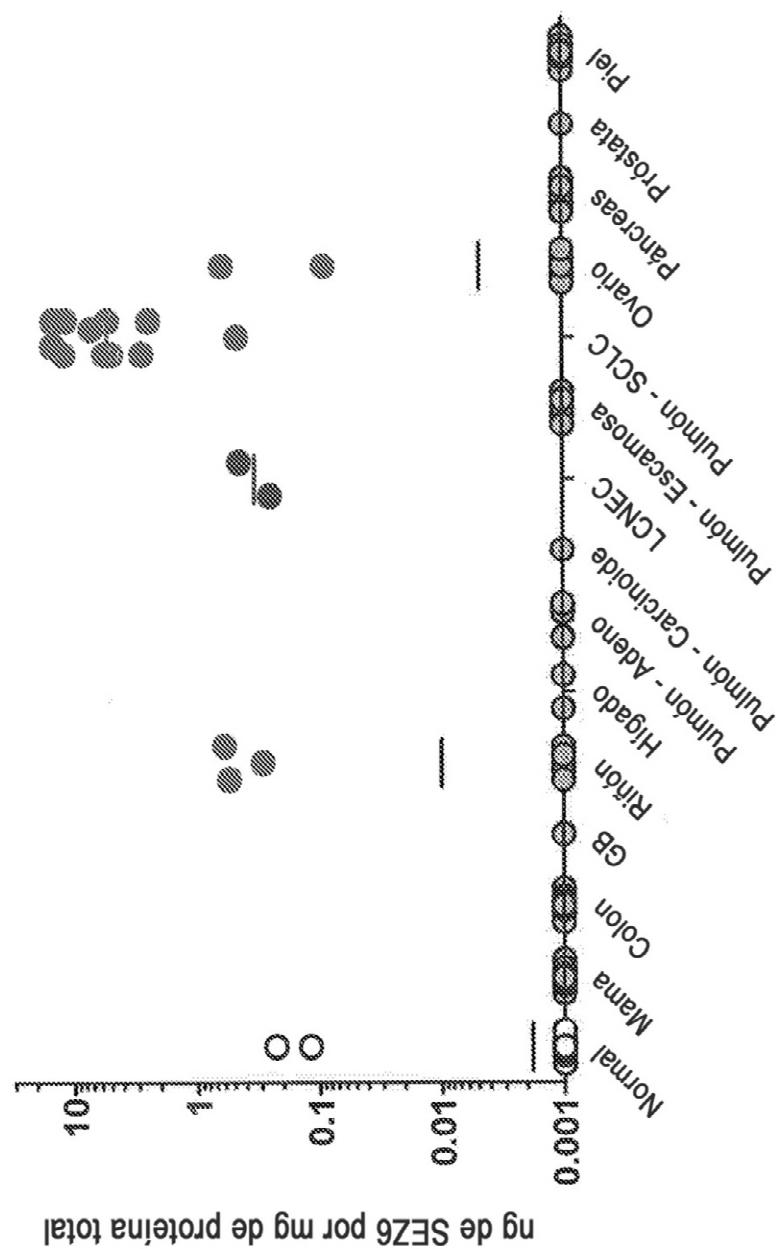
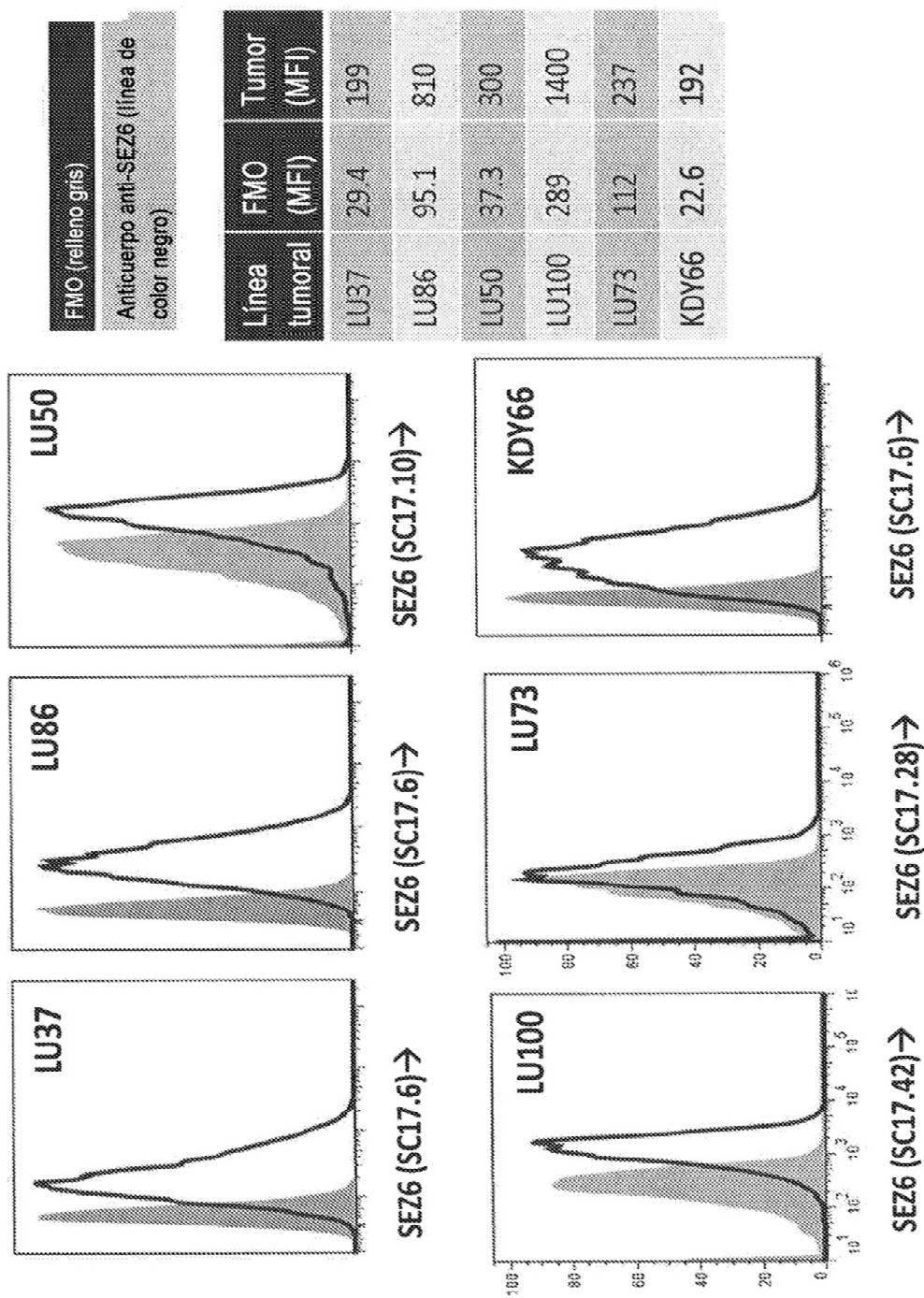


FIG. 12A

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 seg\xfcreo lo determinado por FACS

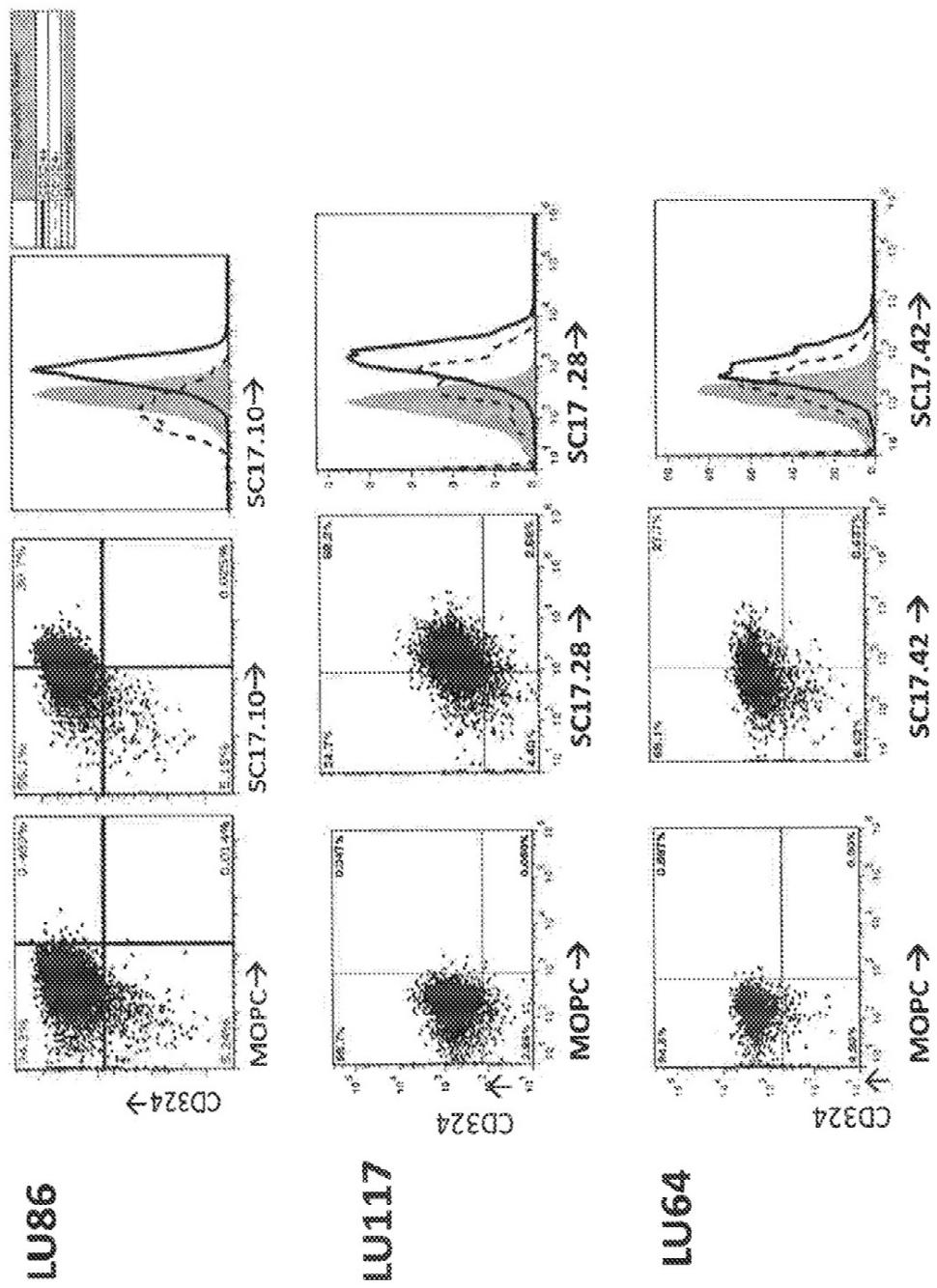
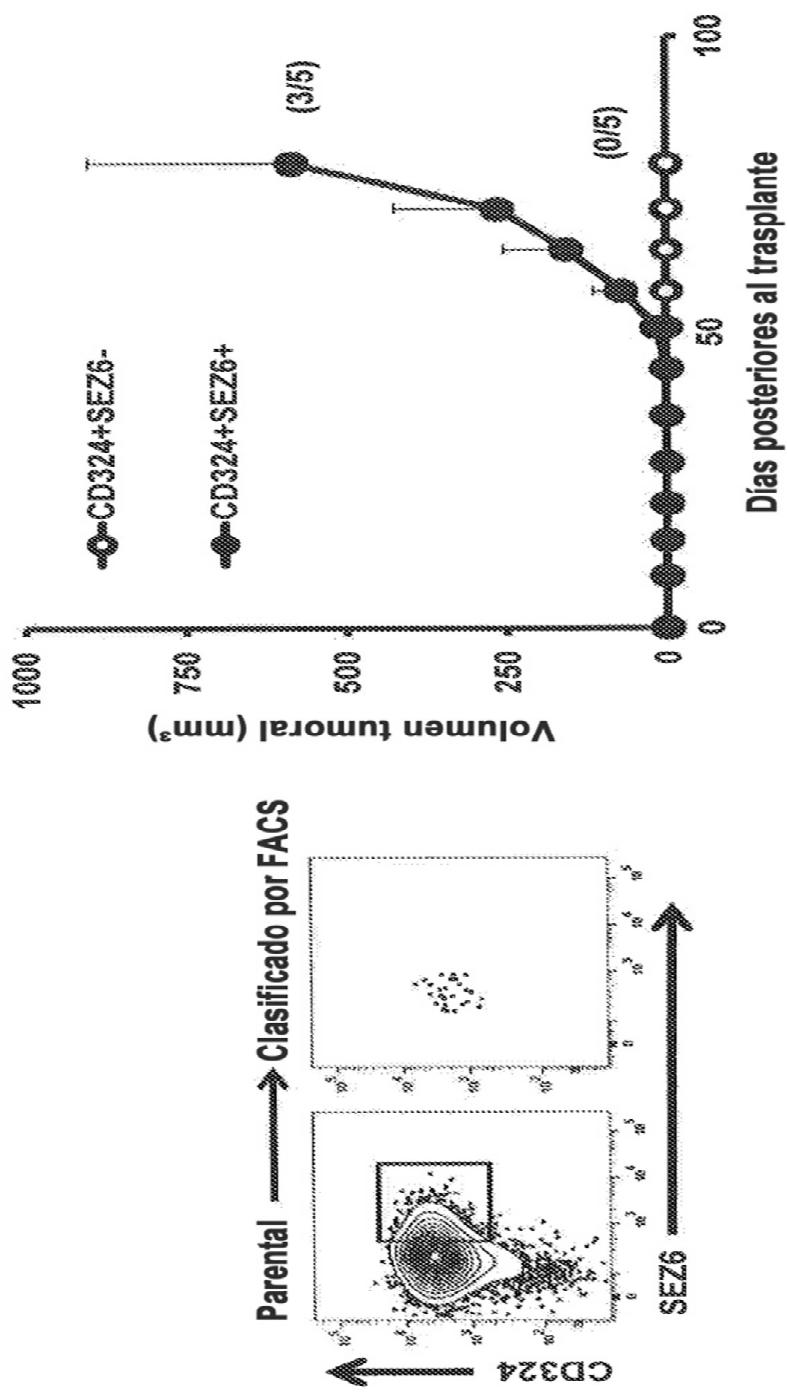


FIG. 13B

Las células tumorales que expresan SEZ6 presentan una tumorigenidad 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

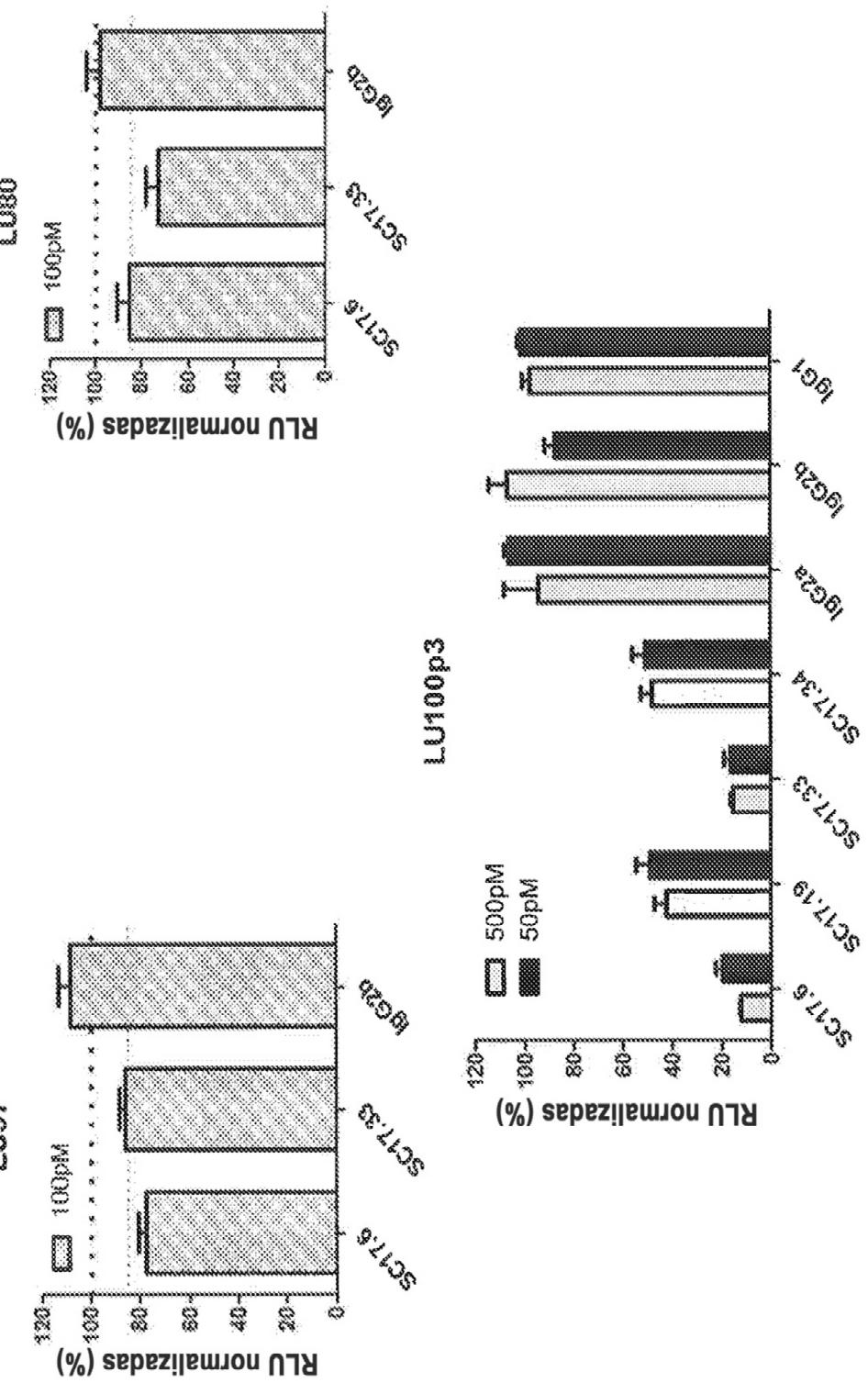
FIG. 15A

Los moduladores de SEZ6 facilitan la entrega de agentes citotóxicos a las células HEK-293T que expresan SEZ6

Clon	100pM	50pM	10pM	Clon	100pM	50pM	10pM	Clon	100pM	50pM	10pM
SCI7.101	ND	50,7	ND	SCI7.136	ND	92,9	ND	SCI7.177	ND	102,5	ND
SCI7.102	ND	13,6	ND	SCI7.137	ND	15,3	ND	SCI7.178	ND	102,1	ND
SCI7.103	ND	111,4	ND	SCI7.138	ND	107,7	ND	SCI7.179	ND	70,2	ND
SCI7.104	ND	39,4	ND	SCI7.140	ND	22,5	ND	SCI7.180	ND	21,7	ND
SCI7.105	ND	115,2	ND	SCI7.142	ND	101,4	ND	SCI7.181	ND	101,2	ND
SCI7.106	ND	116,6	ND	SCI7.143	ND	97,0	ND	SCI7.182	ND	10,9	ND
SCI7.107	ND	36,0	ND	SCI7.145	ND	100,8	ND	SCI7.184	ND	63,2	ND
SCI7.108	ND	104,7	ND	SCI7.146	ND	96,7	ND	SCI7.186	ND	105,1	ND
SCI7.109	ND	108,3	ND	SCI7.147	ND	108,9	ND	SCI7.187	ND	13,5	ND
SCI7.112	ND	102,7	ND	SCI7.149	ND	45,9	ND	SCI7.188	ND	21,2	ND
SCI7.114	ND	11,4	ND	SCI7.151	ND	8,1	ND	SCI7.189	ND	98,8	ND
SCI7.115	ND	10,7	ND	SCI7.154	ND	102,0	ND	SCI7.190	ND	91,3	ND
SCI7.116	ND	95,4	ND	SCI7.155	ND	15,3	ND	SCI7.191	ND	17,3	ND
SCI7.117	ND	107,4	ND	SCI7.156	ND	19,5	ND	SCI7.192	ND	103,6	ND
SCI7.119	ND	111,0	ND	SCI7.161	ND	18,3	ND	SCI7.193	ND	21,1	ND
SCI7.120	ND	9,1	ND	SCI7.162	ND	30,1	ND	SCI7.195	ND	38,0	ND
SCI7.121	ND	16,2	ND	SCI7.163	ND	106,5	ND	SCI7.196	ND	106,8	ND
SCI7.122	ND	107,1	ND	SCI7.166	ND	19,2	ND	SCI7.197	ND	7,0	ND
SCI7.124	ND	109,9	ND	SCI7.167	ND	103,4	ND	SCI7.198	ND	108,0	ND
SCI7.125	ND	98,7	ND	SCI7.168	ND	46,0	ND	SCI7.199	ND	21,0	ND
SCI7.129	ND	102,9	ND	SCI7.169	ND	109,7	ND	SCI7.200	ND	9,9	ND
SCI7.130	ND	80,4	ND	SCI7.170	ND	108,9	ND	SCI7.201	ND	40,1	ND
SCI7.133	ND	108,2	ND	SCI7.173	ND	68,9	ND	SCI7.203	ND	96,2	ND
SCI7.134	ND	37,3	ND	SCI7.175	ND	15,9	ND	SCI7.204	ND	114,1	ND
SCI7.135	ND	99,0	ND	SCI7.176	ND	82,8	ND				

FIG. 15A (Cont.)

Los moduladores SEZ6 seleccionados median la destrucción de células de tumor de NSCLC NTX

**FIG. 15B**

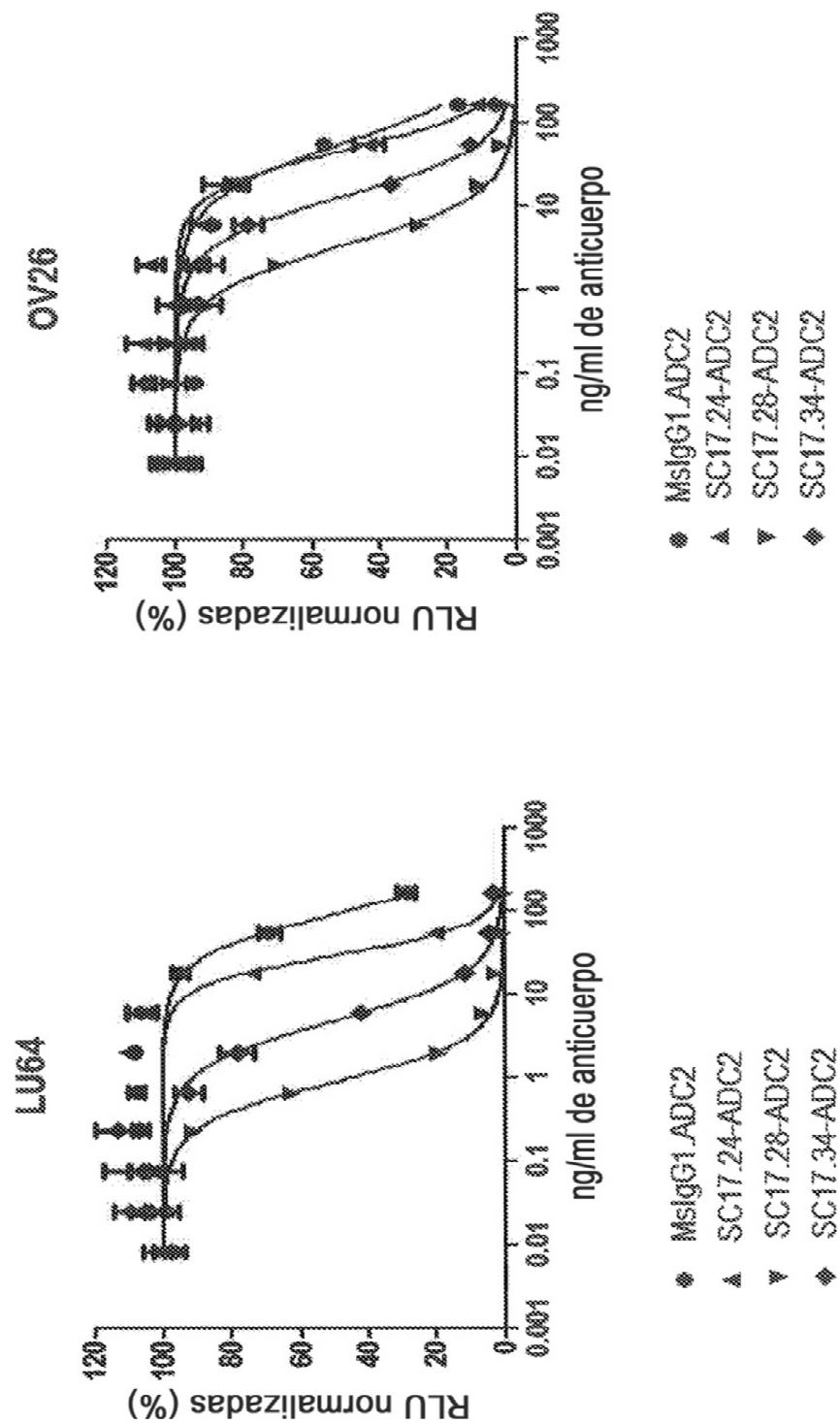
Mediciones de IHC de la expresión de SEZ6 en diversos tumores

posición	sexo	edad	órgano	patología	estadio	Clon 140	Clon 140	edad	órgano	patología	estadio	Clon 140	
A1	M	50	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0	C5	F	67	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
A2	F	51	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	1	C6	M	35	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
A3	M	75	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0	C7	M	39	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
A4	F	65	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0	C8	F	56	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
A5	M	56	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	1	C9	F	52	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
A6	M	53	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	D1	M	59	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
A7	M	61	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0	D2	M	59	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	3
A8	M	43	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	1	D3	F	53	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
A9	M	56	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	1	D4	N	61	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	1
B1	F	62	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0	D5	M	70	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	0
B2	M	55	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0	D6	M	60	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1
B3	M	61	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	0	D7	M	28	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0
B4	M	54	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	D8	N	34	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	2
B5	F	66	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	D9	M	44	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	0
B6	M	52	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	I	2	E1	F	49	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	3
B7	M	54	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	E2	F	52	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	0
B8	M	62	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	E3	M	44	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIb	3
B9	F	40	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	E4	F	55	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	1
C1	M	62	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	0	E5	-	-	Núcleo vacío	-	XXXX	-
C2	M	58	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	E6	M	41	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIb	1
C3	F	60	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	E7	M	73	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIa	1
C4	M	58	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	II	1	E8	M	51	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIb	0
							E9	M	16	Pulmón	Carcinoma de células pequeñas	IIb	1

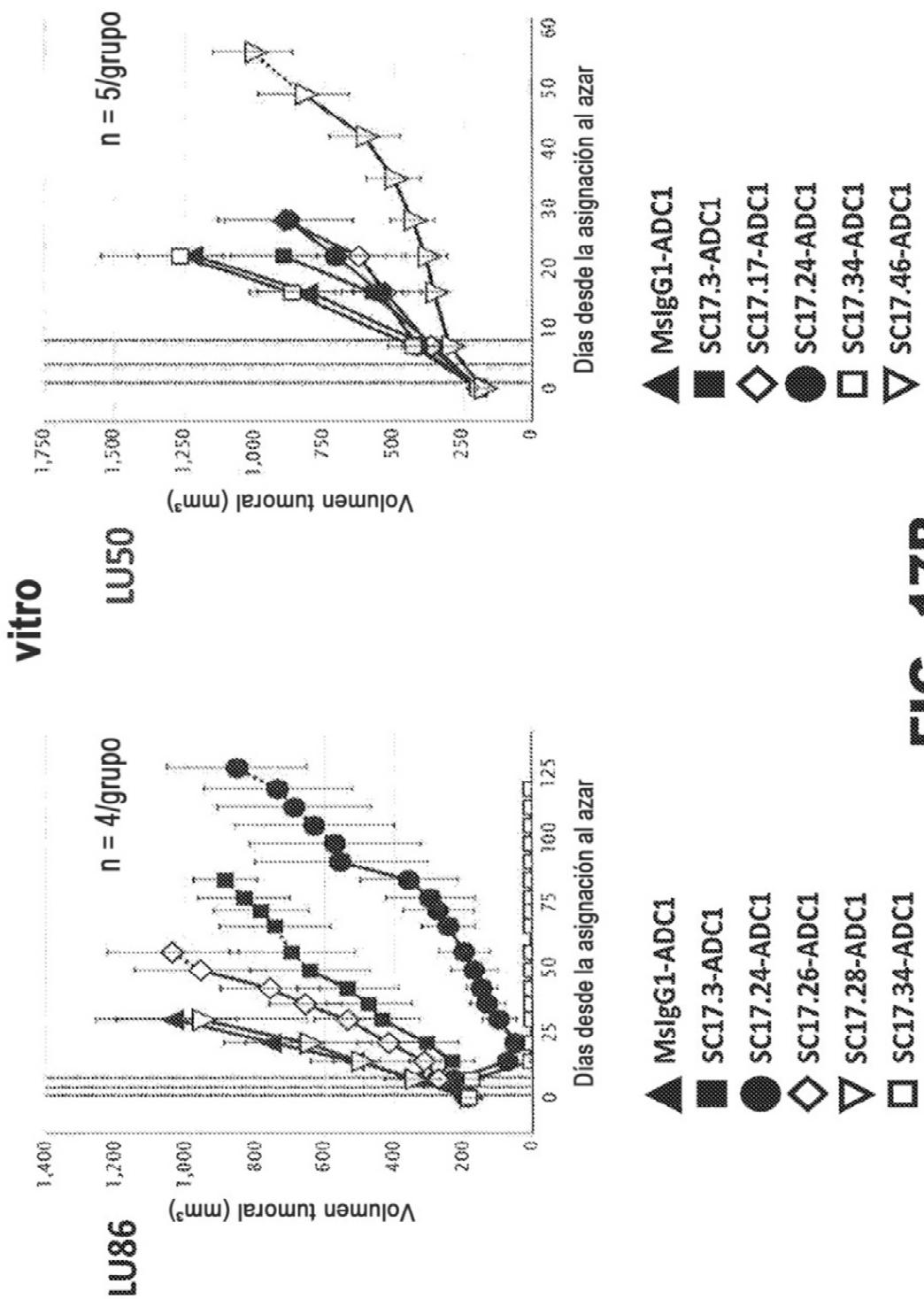
Tipo de tejido	0	1	2	3	Número de casos
SCLC primario	36%	52%	5%	7%	N=44

FIG. 16

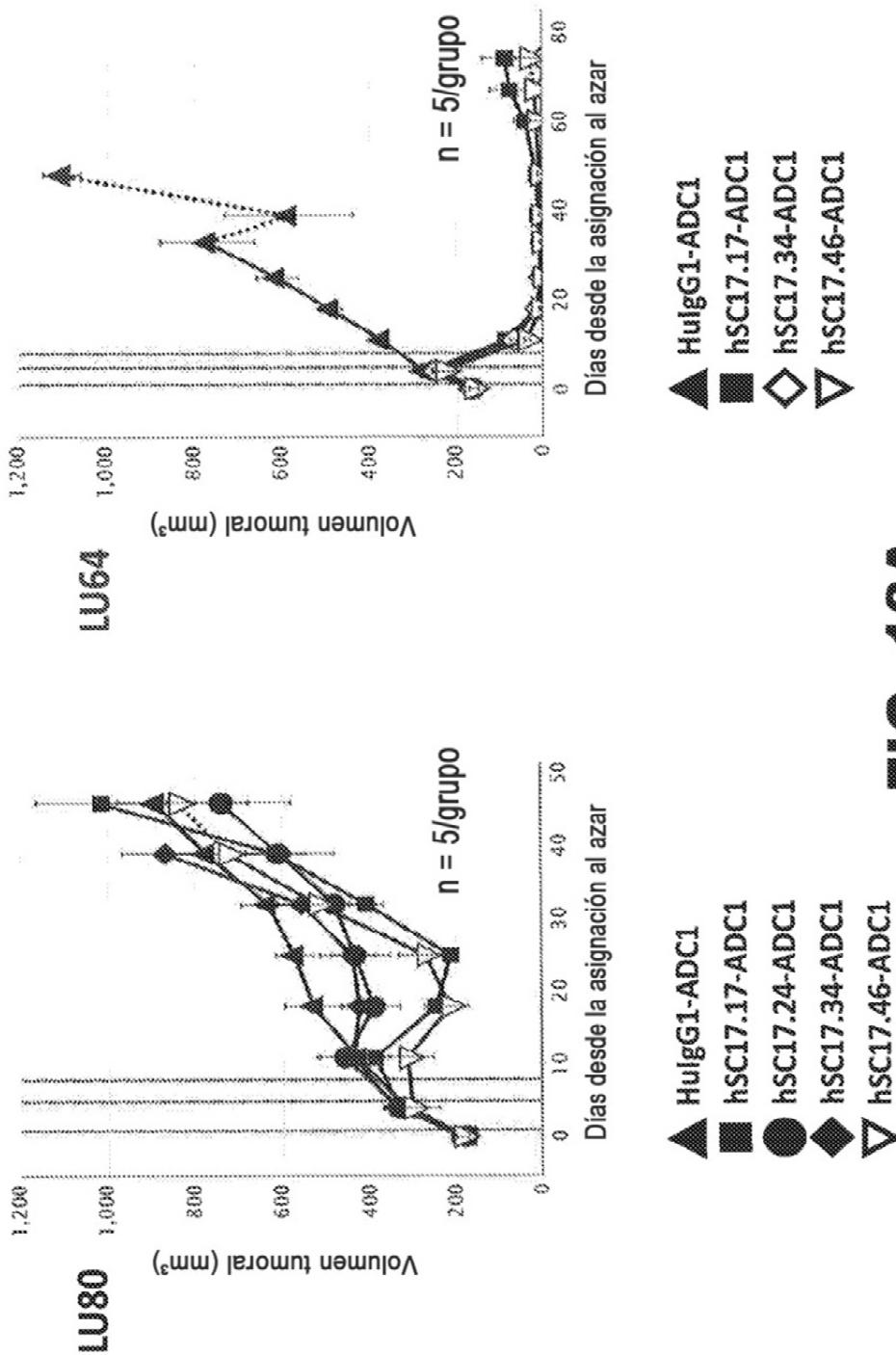
**Los moduladores de ADC SEZ6 murino
suprimen el crecimiento tumoral de SCLC y
NSCLC NTX in vitro**

**FIG. 17A**

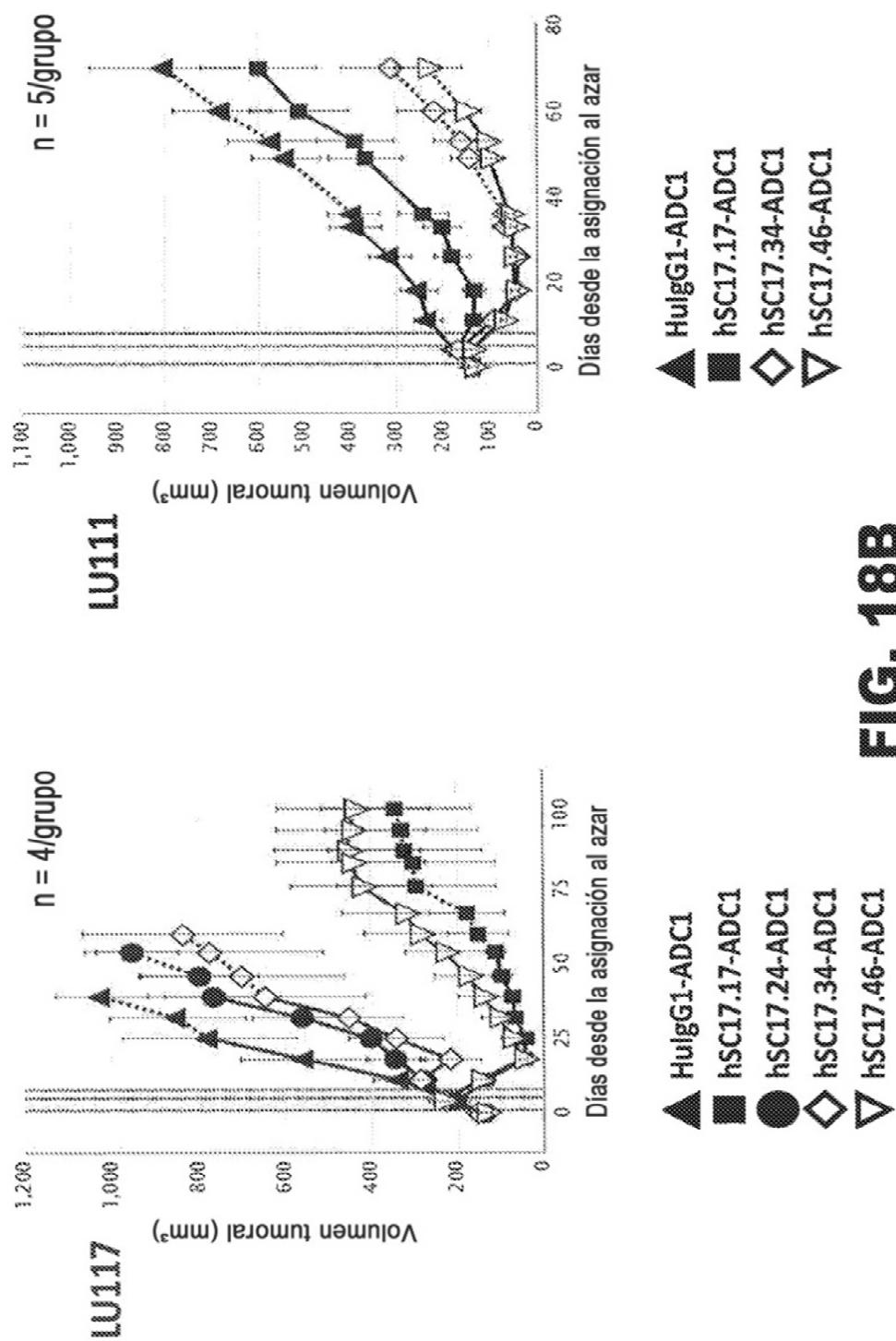
Los moduladores de ADC SEZ6 de ratón suprimen el crecimiento tumoral de SCLC y NSCLC NTX in vitro

**FIG. 17B**

**Los moduladores de ADC SEZ6 humanizado
suprimen el crecimiento tumoral de SCLC NTX
in vitro**



**Los moduladores de ADC SEZ6 humanizado muestran
eficacia diferencial sobre el crecimiento tumoral de
SCLC NTX in vitro**

**FIG. 18B**