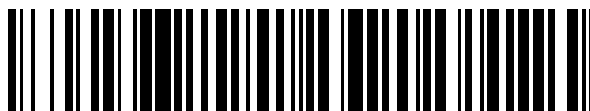


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 422**

51 Int. Cl.:

C07K 16/46 (2006.01)

C07K 16/22 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2010** **PCT/EP2010/057231**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010** **WO10136483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010** **E 10727701 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019** **EP 2435482**

54 Título: **Proteínas de unión al antígeno**

30 Prioridad:

28.05.2009 US 181893 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2019

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

HAMBLIN, PAUL ANDREW;
LEWIS, ALAN PETER;
ORECCHIA, MARTIN, ANIBAL y
PARMAR, RADHA SHAH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 729 422 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

Proteínas de unión al antígeno

Antecedentes

Se conocen los anticuerpos para uso en aplicaciones terapéuticas.

5 Los anticuerpos son glucoproteínas heteromultiméricas que comprenden por lo menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Al margen de IgM, los anticuerpos intactos son usualmente glucoproteínas heterotetraméricas de aproximadamente 150 Kda, compuestas por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Típicamente, cada cadena ligera está enlazada a una cadena pesada por un enlace disulfuro covalente, mientras que el número de ligamientos disulfuro entre las cadenas pesadas de distintos isotipos de inmunoglobulinas varía.

10 Cada cadena pesada y ligera posee puentes disulfuro intracadena. Cada cadena pesada posee en un extremo un dominio variable (VH) seguido de un número de regiones constantes. Cada cadena ligera posee un dominio variable (VL) y una región constante en su otro extremo; la región constante de la cadena ligera está alineada con la primera región constante de la cadena pesada y el dominio variable de la cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada. Las cadenas ligeras de anticuerpos de la mayoría de las especies de vertebrados pueden

15 asignarse a uno de dos tipos llamados Kappa y Lambda en base a la secuencia de aminoácidos de la región constante. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos de la región constante de sus cadenas pesadas, los anticuerpos humanos se pueden asignar a cinco clases distintas, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. IgG e IgA pueden a su vez subdividirse en subclases, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4; e IgA1 e IgA2. Las variantes de especies existen con ratones y ratas que tienen por lo menos IgG2a, IgG2b. El dominio variable del anticuerpo confiere especificidad de

20 unión hacia el anticuerpo en donde ciertas regiones exhiben variabilidad particular, llamadas regiones determinantes de complementaridad (CDR). Las porciones más conservadas de la región variable se denominan regiones marco (FR). Los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras intactas comprenden cada uno cuatro FR conectadas por tres CDR. Las CDR en cada cadena son mantenidas juntas por las regiones FR, y con las CDR de la otra cadena contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno de los anticuerpos. Las regiones constantes no están directamente implicadas en la unión del anticuerpo al antígeno, pero exhiben varias funciones efectoras tales como participación en la citotoxicidad mediada por las células dependientes de anticuerpos (ADCC), fagocitosis mediante la unión al receptor Fcγ, tasa de semivida/aclaramiento mediante el receptor Fc neonatal (FcRn) y citotoxicidad dependiente del complemento mediante el complemento C1q de la cascada del complemento.

25 La naturaleza de la estructura de un anticuerpo IgG es tal que hay dos sitios de unión al antígeno, ambos específicos para el mismo epítipo. Son por lo tanto monoespecíficos.

Un anticuerpo biespecífico es un anticuerpo que tiene especificidades de unión hacia por lo menos dos epítopos diferentes. Los métodos para elaborar dichos anticuerpos se conocen en la técnica. Tradicionalmente, la producción recombinante de anticuerpos biespecíficos se basa en la coexpresión de dos pares de cadenas H y cadenas L de inmunoglobulina, en donde las dos cadenas H tienen diferentes especificidades de unión (ver Millstein et al, Nature 305 537-539 (1983), WO93/08829 y Traunecker et al EMBO, 10, 1991, 3655-3659). Debido a la clasificación

35 aleatoria de las cadenas H y L, se produce una mezcla potencial de diez estructuras de anticuerpos diferentes, de los cuales solamente uno posee la especificidad de unión deseada. Un planteamiento alternativo implica condensar los dominios variables con las especificidades de unión deseadas a la región constante de la cadena pesada que comprende por lo menos parte de la región bisagra, las regiones CH2 y CH3. Se prefiere tener la región CH1 que contiene el sitio necesario para la unión de la cadena ligera presente en por lo menos una de las fusiones. El ADN que codifica estas fusiones, y si se desea la cadena L, se inserta en vectores de expresión separados y luego se cotransfecta en un organismo hospedante adecuado. Es posible, no obstante, insertar las secuencias codificantes para dos o para las tres cadenas en un vector de expresión. En un planteamiento, un anticuerpo biespecífico está

40 compuesto por una cadena H con una primera especificidad de unión en una rama y un par de cadenas H-L, que proporciona una segunda especificidad de unión en la otra rama, ver WO94/04690. Ver también Suresh et al Methods in Enzymology 121, 210, 1986. Otros planteamientos incluyen moléculas de anticuerpos que comprenden sitios de unión de un solo dominio, como se expone en el documento WO2007/095338.

SHEN ET AL: "Single variable domain antibody as a versatile building block for the construction of IgG-like bispecific antibodies" Journal of Immunological Methods, Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, NL LnkD-DOI:10.1016/J.JIM.2006.09.020. No.1-2,3 enero 2007(2007-01-03), páginas 65-74, XP005820137 ISSN:0022-1759 describe la fusión de una IgG de longitud total con un anticuerpo de un solo dominio mediante un enlazador.

50

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a una proteína de unión al antígeno que comprende un andamio de inmunoglobulina (Ig) que se une a uno o más dominios variables sencillos de inmunoglobulina en donde la proteína

55 de unión al antígeno posee por lo menos dos sitios de unión al antígeno, en donde por lo menos uno proviene de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina y por lo menos uno proviene de un dominio VH/VL apareado, en donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina está enlazado al andamio Ig por un enlazador peptídico que comprende la SEQ ID NO: 78 o múltiplos de dicho enlazador.

La invención se refiere a estructuras basadas en IgG que comprenden anticuerpos monoclonales, o fragmentos enlazados a uno o más dominios de anticuerpos, y a métodos para preparar dichas proteínas y sus usos, particularmente usos en terapia.

5 La invención da a conocer una secuencia de polinucleótidos que codifica una cadena pesada de cualquiera de las proteínas de unión al antígeno descritas en este documento, y un polinucleótido que codifica una cadena ligera de cualquiera de las proteínas de unión al antígeno descritas en este documento. Dichos polinucleótidos representan la secuencia codificante que corresponde a las secuencias de polipéptidos equivalentes, no obstante, se ha de entender que dichas secuencias de polinucleótidos podrían clonarse en vectores de expresión junto con un codón de inicio, una secuencia de señal apropiada y un codón de finalización.

10 La invención también da a conocer una célula hospedante transformada o transfectada recombinante que comprende uno o más polinucleótidos que codifican una cadena pesada y una cadena ligera de cualquiera de las proteínas de unión al antígeno descritas en este documento.

15 La invención da a conocer también un método para la producción de cualquiera de las proteínas de unión al antígeno descritas en este documento, en donde el método comprende la etapa de cultivar una célula hospedante que comprende un primero y un segundo vector, en donde dicho primer vector comprende un polinucleótido que codifica una cadena pesada de cualquiera de las proteínas de unión al antígeno descritas en este documento y dicho segundo vector comprende un polinucleótido que codifica una cadena ligera de cualquiera de las proteínas de unión al antígeno descritas en este documento, en un medio de cultivo libre de suero.

20 La invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión al antígeno descrita en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe en este documento un mAbdAb que comprende la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:85 y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 3, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:86 y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 3, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO 2. y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 87, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:2.y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 88, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:85, y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 87, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:85.y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 88,o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:86.y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 87, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:86.y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 88.

Definiciones

La expresión 'andamio de proteína', tal como se emplea en la presente memoria, incluye, entre otros, un andamio de inmunoglobulina (Ig), por ejemplo un andamio de IgG, que puede ser un anticuerpo de cuatro cadenas o de dos cadenas, o que puede comprender solamente la región Fc de un anticuerpo, o que puede comprender una o más regiones constantes de un anticuerpo, en donde las regiones constantes pueden ser de origen humano o primate, o que puede ser una quimera artificial de regiones constantes de humanos o primates. Dichos andamios de proteína pueden comprender sitios de unión al antígeno además de una o más regiones constantes, por ejemplo en donde el andamio de proteína comprende una IgG total. Dichos andamios de proteína serán capaces de enlazarse a otros dominios de proteína que presentan sitios de unión al antígeno, por ejemplo dominios de unión al epítipo o dominios ScFv.

Un "dominio" es una estructura de proteína plegada que posee estructura terciaria independiente del resto de la proteína. En general, los dominios son responsables de las propiedades funcionales discretas de las proteínas y en muchos casos pueden añadirse, eliminarse o transferirse a otras proteínas sin pérdida de la función del resto de la proteína y/o del dominio. Un "dominio variable del anticuerpo sencillo" es un dominio de polipéptido plegado que comprende secuencias características de dominios variables del anticuerpo. Por lo tanto incluye dominios variables de anticuerpos completos y dominios variables modificados, por ejemplo, en donde uno o más bucles se han reemplazado con secuencias que no son características de los dominios variables de los anticuerpos, o dominios variables de anticuerpos que se han truncado o comprenden extensiones N- o C-terminales, además de fragmentos plegados de dominios variables que retienen por lo menos la actividad y especificidad de unión del dominio de longitud total.

La expresión "dominio variable sencillo de inmunoglobulina" se refiere a un dominio variable del anticuerpo (V_H , V_{HH} , V_L) que se une específicamente a un antígeno o epítipo independientemente de un dominio o región V diferente. Un dominio variable sencillo de inmunoglobulina puede estar presente en un formato (p. ej., homo- o hetero-multímero) con otros dominios variables o regiones variables diferentes en donde las otras regiones o dominios no son requeridos para la unión al antígeno por el dominio variable de inmunoglobulina sencillo (es decir, en donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une al antígeno independientemente de los dominios variables adicionales). Un "anticuerpo de dominio" o "dAb" es el mismo que un "dominio variable sencillo de inmunoglobulina" que es capaz de unirse a un antígeno tal como se emplea el término en este documento. Un dominio variable

sencillo de inmunoglobulina puede ser un dominio variable del anticuerpo humano, pero también incluye dominios variables de anticuerpos sencillos de otras especies tal como roedor (por ejemplo, como se describe en el documento WO 00/29004), tiburón nodriza y V_{HH} dAb de camélidos. Los V_{HH} de camélidos son polipéptidos de dominios variables sencillos de inmunoglobulina derivados de las especies que incluyen camello, llama, alpaca, dromedario y guanaco, que producen anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadenas ligeras. Dichos dominios V_{HH} se pueden humanizar de acuerdo con técnicas estándar disponibles en el campo, y dichos dominios incluso se consideran "anticuerpos de dominios" de acuerdo con la invención. Tal como se emplea en la presente memoria, " V_H incluye dominios V_{HH} de camélido. NARV son otro tipo de dominio variable sencillo de inmunoglobulina que se identificaron en pez cartilaginoso, incluido el tiburón nodriza. Estos dominios también se conocen como región variable de los receptores de antígenos nuevos (comúnmente abreviado a V(NAR) o NARV). Para más detalles, ver Mol. Immunol. 44, 656-665 (2006) y US20050043519A.

La expresión "dominio de unión al epítipo" se refiere a un dominio que se une específicamente a un antígeno o epítipo independientemente de una región o dominio V diferente, este puede ser un dominio variable sencillo de inmunoglobulina, por ejemplo, un dominio variable sencillo de inmunoglobulina humano, de camélido (nanocuerpo) o dominio variable sencillo de inmunoglobulina de tiburón, o puede ser un dominio no de inmunoglobulina, por ejemplo un dominio derivado de un andamio seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4 (Evicuerpo); lipocalina; moléculas derivadas de proteína A tales como el dominio Z de Proteína A (Afficuerpo, SpA), dominio A (Avímero/Maxicuerpo); proteínas de choque térmico tales como GroEl y GroES; transferrina (trans-cuerpo); proteína de repetición de anquirina (DARPin); aptámero de péptido; dominio de lectina de tipo C (Tetranectina); γ -cristalina humana y ubiquitina humana (afilinas); dominios PDZ; dominios de tipo toxinkunitz de escorpión de inhibidores de proteasa humana; y fibronectina (adnectina); que se han sometido a modificación genética de proteínas con el fin de obtener unión a un ligando distinto del ligando natural.

CTLA-4 (antígeno asociado con linfocitos T citotóxicos 4) es un receptor de la familia CD28 expresado principalmente en células CD4+ T. Su dominio extracelular posee un dominio variable de tipo pliegue de Ig. Los bucles correspondientes a las CDR de los anticuerpos se pueden sustituir con secuencia heteróloga para conferir distintas propiedades de unión. Las moléculas de CTLA-4 modificadas para tener diferentes especificidades de unión también se conocen como Evicuerpos. Para más detalles, ver Journal of Immunological Methods 248 (1-2), 31-45 (2001)

Las lipocalinas son una familia de proteínas extracelulares que transportan moléculas hidrófobas pequeñas tales como esteroides, bilinas, retinoides y lípidos. Tienen una estructura secundaria de lámina β rígida con un número de bucles en el extremo abierto de la estructura cónica que se puede modificar para unirse a distintos antígenos diana. Las anticalinas tienen un tamaño de 160-180 aminoácidos, y derivan de lipocalinas. Para más detalles, ver Biochim Biophys Acta 1482: 337-350 (2000), US7250297B1 y US20070224633

Un anticuerpo es un andamio derivado de Proteína A de *Staphylococcus aureus* que se puede modificar para unirse al antígeno. El dominio consiste en un paquete de tres hélices de aproximadamente 58 aminoácidos. Se han generado bibliotecas por aleatorización de residuos superficiales. Para más detalles ver Protein Eng. Des. Sel. 17, 455-462 (2004) y EP1641818A1

Los avímeros son proteínas de múltiples dominios derivadas de la familia del andamio del dominio A. Los dominios naturales de aproximadamente 35 aminoácidos adoptan una estructura enlazada disulfuro. Se genera diversidad mezclando la variación natural exhibida por la familia de dominios A. Para más detalles ver Nature Biotechnology 23(12), 1556 - 1561 (2005) y Expert Opinion on Investigational Drugs 16(6), 909-917 (junio 2007)

Una transferrina es una glucoproteína de transporte de suero monomérico. Las transferrinas se pueden modificar para unirse a distintos antígenos diana por inserción de secuencias de péptidos en un bucle superficial permisivo. Los ejemplos de andamios de transferrina genéticamente modificados incluyen el Trans-cuerpo. Para más detalles, ver J. Biol. Chem 274, 24066-24073 (1999).

Las proteínas de repetición de anquirina designadas (DARPins) derivan de Anquirina que es una familia de proteínas que median la sujeción de proteínas de membrana integral al citoesqueleto. Una repetición de anquirina sencilla es un motivo de 33 residuos de dos α -hélices y un β -giro. Se pueden modificar genéticamente para unirse a diferentes antígenos diana aleatorizando residuos en la primera α -hélice y un β -giro de cada repetición. Su interface de unión se puede aumentar, aumentando el número de módulos (un método de maduración por afinidad). Para más detalles, ver J. Mol. Biol. 332, 489-503 (2003), PNAS 100(4), 1700-1705 (2003) y J. Mol. Biol. 369, 1015-1028 (2007) y US20040132028A1.

La fibronectina es un andamio que se puede modificar para unirse al antígeno. La adnectinas consisten en un esqueleto de la secuencia de aminoácidos naturales del décimo dominio de las 15 unidades de repetición de fibronectina humana de tipo III (FN3). Se pueden modificar tres bucles en un extremo del β -sándwich para permitir que la Adnectina reconozca específicamente una diana terapéutica de interés. Para más detalles, ver Protein Eng. Des. Sel. 18, 435-444 (2005), US20080139791, WO2005056764 y US6818418B1.

Los aptámeros de péptidos son moléculas de reconocimiento combinatorias que consisten en una proteína umbral

constante, típicamente tioredoxina (TrxA) que contiene un bucle de péptido variable restringido insertado en el sitio activo. Para más detalles, ver Expert Opin. Biol. Ther. 5, 783-797 (2005).

Los microcuerpos derivan de microproteínas naturales de 25-50 aminoácidos de longitud que contienen 3-4 puentes cisteína – los ejemplos de microproteínas incluyen KalataB1 y conotoxina y knottinas. Las microproteínas tienen un bucle que se puede modificar genéticamente para incluir hasta 25 aminoácidos sin afectar el pliegue total de la microproteína. Para más detalles de los dominios knottina modificados, ver el documento WO2008098796.

Otros dominios de unión al epítipo que incluyen proteínas que han sido utilizadas como andamio para modificar distintas proteínas de unión al antígeno diana son γ -cristalina humana y ubiquitina humana (affilinas), dominios de tipo kunitz de inhibidores de proteasa humana, dominios PDZ de la proteína de unión a Ras AF-6, toxinas de escorpión (caribdotoxina), dominio lectina de tipo C (tetranectinas) y se revisan en el Capítulo 7 - Non-Antibody Scaffolds from Handbook of Therapeutic Antibodies (2007, editado por Stefan Dubel) y Protein Science 15:14-27 (2006). Los dominios de unión al epítipo de la presente invención podrían derivar de cualquiera de estos dominios de proteína alternativos.

Tal como se emplean en la presente memoria, las expresiones "dominio VH apareado", "dominio VL apareado" y "dominios VH/VL apareados" se refieren a dominios variables de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos solamente cuando se aparean con su dominio variable ligando. Hay solamente un VH y un VL en cualquier apareamiento, y la expresión "dominio VH apareado" se refiere al ligando VH, la expresión "dominio VL apareado" se refiere al ligando VL, y la expresión "dominios VH/VL apareados" se refiere a los dos dominios juntos.

En una realización de la invención, el sitio de unión al antígeno se une a un antígeno con un valor Kd de por lo menos 1 mM, por ejemplo un valor Kd de 10 nM, 1nM, 50 0pM, 200 pM, 100 pM, para cada antígeno según lo medido por Biacore™, tal como el método Biacore™ descrito en el Ejemplo 7.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sitio de unión al antígeno" se refiere a un sitio en una proteína que es capaz de unirse específicamente a un antígeno, este puede ser un dominio sencillo, por ejemplo un dominio de unión al epítipo, o pueden ser dominios VH/VL apareados como se puede hallar en un anticuerpo estándar. En algunos aspectos de la invención, dominios de cadena sencilla Fv (ScFv) pueden proporcionar sitios de unión al antígeno.

Los términos "mAb/dAb" y dAb/mAb" se utilizan en esta memoria para hacer referencia a proteínas de unión al antígeno de la presente invención. Los dos términos se pueden usar de manera intercambiable, y tienen como fin tener el mismo significado que se usa en este documento.

La expresión "cadena pesada constante 1" se usa en este documento para hacer referencia al dominio CH1 de una cadena pesada de inmunoglobulina.

La expresión "cadena ligera constante" se usa en este documento para hacer referencia al dominio constante de una cadena ligera de inmunoglobulina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una proteína de unión al antígeno que comprende un andamio de inmunoglobulina (Ig) que se enlaza a uno o más dominios variables sencillos de inmunoglobulina en donde la proteína de unión al antígeno posee por lo menos dos sitios de unión al antígeno, en donde por lo menos uno de ellos proviene de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina y por lo menos uno de ellos proviene de un dominio VH/VL apareado, en donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina se enlaza al andamio de Ig mediante un enlazador peptídico que comprende SEQ ID NO: 78 o múltiplos de dicho enlazador.

Dichas proteínas de unión al antígeno comprenden un andamio de proteína, por ejemplo un andamio de Ig tal como IgG, por ejemplo un anticuerpo monoclonal, que se enlaza a uno o más dominios de unión al epítipo por ejemplo un anticuerpo de dominio, en donde la proteína de unión posee por lo menos dos sitios de unión al antígeno, en donde por lo menos uno de los cuales deriva de un dominio de unión al epítipo, y a métodos para producir y sus usos, particularmente usos en terapia.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención también se denominan mAbdAb o dAbmAb.

En una realización, el andamio de proteína de la proteína de unión al antígeno de la presente invención es un andamio de Ig, por ejemplo un andamio de IgG o un andamio de IgA. El andamio de IgG puede comprender todos los dominios de un anticuerpo (es decir, CH1, CH2, CH3, VH, VL). La proteína de unión al antígeno de la presente invención puede comprender un andamio de IgG seleccionado entre IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 o IgG4PE.

La proteína de unión al antígeno de la presente invención posee dos sitios de unión al antígeno, por ejemplo tiene dos sitios de unión, por ejemplo en donde el primer sitio de unión posee especificidad hacia un primer epítipo en un antígeno y el segundo sitio de unión posee especificidad hacia un segundo epítipo en el mismo antígeno. En otra realización, hay 4 sitios de unión al antígeno, o 6 sitios de unión al antígeno, u 8 sitios de unión al antígeno, o 10 o

más sitios de unión al antígeno. En una realización, la proteína de unión al antígeno tiene especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo dos antígenos, o tres antígenos o cuatro antígenos.

En una realización de la presente invención, el dominio de unión al epítipo es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina.

- 5 Se ha de entender que cualquiera de las proteínas de unión al antígeno descritas en este documento será capaz de neutralizar uno o más antígenos.

El término "neutraliza" y sus variaciones gramaticales que se usa en toda la memoria en relación a las proteínas de unión al antígeno de la invención significa que se reduce una actividad biológica de la diana, o bien total o parcialmente, en presencia de las proteínas de unión al antígeno de la presente invención en comparación con la actividad de la diana en ausencia de dichas proteínas de unión al antígeno. La neutralización puede deberse a, entre
10 otras cosas, uno o más de bloquear la unión al ligando, prevenir que el ligando active el receptor, reducir el receptor o afectar la funcionalidad del efector.

Los niveles de neutralización se pueden medir de varias maneras, por ejemplo mediante el uso de cualquiera de los ensayos expuestos en los ejemplos y métodos que siguen, por ejemplo en un ensayo que mide la inhibición de la unión del ligando al receptor. La neutralización del ligando en dichos ensayos se puede medir evaluando la reducción de la unión entre el ligando y su receptor en presencia de la proteína de unión al antígeno neutralizante.
15

Los niveles de neutralización también se pueden medir, por ejemplo en un ensayo TF1 que se puede llevar a cabo, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 4.3 o 4.4. La neutralización de IL-4, IL-13 o estas dos citocinas en este ensayo se mide evaluando la inhibición de la proliferación de células TF1 en presencia de la proteína de unión al antígeno neutralizante.
20

Otros métodos para evaluar la neutralización, por ejemplo, evaluando la reducción de unión entre el ligando y su receptor en presencia de proteína de unión al antígeno neutralizante se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, ensayos de inhibición del receptor de ligando ELISA o ensayos Biacore™.

En un aspecto alternativo de la presente invención se dan a conocer proteínas de unión al antígeno que tienen actividad neutralizante por lo menos sustancialmente equivalente a los anticuerpos ejemplificados en este documento, por ejemplo proteínas de unión al antígeno que retienen la actividad neutralizante de BPC2201, BPC2202, BPC2203, BPC2209, BPC2210, BPC2204 a BPC2208 y BPC2220 en el ensayo de unión IL-13/4 expuesto en el Ejemplo 2.
25

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia IL-13, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a IL-13, o que comprende un VH/VL apareado que se une a IL-13. La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a IL-13. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a IL-13.
30

En una realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención tiene especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo, en donde es capaz de unirse a dos o más antígenos seleccionados entre IL-13, IL-5 e IL-4, por ejemplo en donde es capaz de unirse a IL-13 e IL-4, o en donde es capaz de unirse a IL-13 e IL-5, o en donde es capaz de unirse a IL-5 e IL-4.
35

En una realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención tiene especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo en donde es capaz de unirse a dos o más antígenos seleccionados entre IL-13, IL-5 e IL-4, por ejemplo en donde es capaz de unirse a IL-13 e IL-4 simultáneamente, o donde es capaz de unirse a IL-13 e IL-5 simultáneamente, o donde es capaz de unirse a IL-5 y IL-4 simultáneamente.
40

Se ha de entender que cualquiera de las proteínas de unión al antígeno descritas en este documento puede ser capaz de unirse a dos o más antígenos simultáneamente, por ejemplo, según lo determinado por análisis de estequiometría usando un ensayo adecuado tal como aquel descrito en el Ejemplo 3.

Los ejemplos de proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen anticuerpos IL-13 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-4, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-4, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-13 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-13 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-13 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-13 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden también tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con la misma o distinta especificidad a antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/ o al término c y/o al término n de la cadena ligera. Los anticuerpos IL-13 de uso en la presente invención incluyen aquellos que
45
50
55

comprenden secuencias de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO: 28 y una secuencia de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO: 27.

5 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-4 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-13, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-13, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

10 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-4 con un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-4 con un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-4 con un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-4 con un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden también tener otros dominios de unión al epítipo con la misma o distinta especificidad sujetada al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

15 Los anticuerpos IL-4 de uso en la presente invención incluyen aquellos que comprenden secuencias de la cadena pesada como se expone en la SEQ ID NO:2 y una secuencia de la cadena ligera como se expone en la SEQ ID NO:3.

20 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-13 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-5, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-5, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-13 con un dominio de unión al epítipo IL-5 sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-13 con un dominio de unión al epítipo IL-5 sujetado al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-13 con un dominio de unión al epítipo IL-5 sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-13 con un dominio de unión al epítipo IL-5 sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden además tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con igual o distinta especificidad de antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

30 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-5 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-13, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-13, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

35 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden además tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con igual o distinta especificidad de antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera. Los anticuerpos IL-5 de uso en la presente invención incluyen aquellos que comprenden secuencias de la cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 91 y una secuencia de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 92

45 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-4 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-5, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-5, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-4 con un dominio de unión al epítipo IL-5 sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-4 con un dominio de unión al epítipo IL-5 sujetado al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-4 con un dominio de unión al epítipo IL-5 sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-4 con un dominio de unión al epítipo IL-5 sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden además tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con igual o distinta especificidad de antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

55 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-5 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-4, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-4, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al

- epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden además tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con igual o distinta especificidad de antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.
- La invención también da a conocer también una proteína de unión triespecífica que es capaz de unirse a IL-4, IL-13 e IL-5.
- Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-5 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-4, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-4, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-13, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-13, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena ligera.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena ligera.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena pesada.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena ligera.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena pesada.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena pesada.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena ligera.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena ligera.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena pesada.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena pesada.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena pesada.
- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-5 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena ligera.
- Dichas proteínas de unión al antígeno pueden además tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con igual o distinta especificidad de antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia IL-18, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a IL-18, o que comprende un VH/VL apareado que se une a IL-18.

5 La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a IL-18. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a IL-18.

La invención también da a conocer una proteína de unión trispecífica capaz de unirse a IL-4, IL-13 e IL-18.

10 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-18 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-4, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-4, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-13, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-13, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

15 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena ligera.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena ligera.

20 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena pesada.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena ligera.

25 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena pesada.

30 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término n de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena pesada.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena ligera.

35 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena ligera.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena pesada y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena pesada.

40 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término c de la cadena pesada.

45 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena pesada.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL-18 con un dominio de unión al epítipo IL-4 sujetado al término c de la cadena ligera y un dominio de unión al epítipo IL-13 sujetado al término n de la cadena ligera.

50 Dichas proteínas de unión al antígeno pueden además tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con igual o distinta especificidad de antígenos sujetados al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia TNF α , por

ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a TNF α , o que comprende un VH/VL apareado que se une a TNF α .

La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a TNF α . La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a TNF α .

- 5 En una realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención posee especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo en donde es capaz de unirse a dos o más antígenos seleccionados entre TNF α , EGFR y VEGF, por ejemplo en donde es capaz de unirse a TNF α y EGFR, o en donde es capaz de unirse a TNF α y VEGF, o en donde es capaz de unirse a EGFR y VEGF. Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos TNF α que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia EGFR, por ejemplo un
- 10 dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-EGFR, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos TNF α con un dominio de unión al epítipo EGFR sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos TNF α con un dominio de unión al epítipo EGFR sujetado al término n de la cadena
- 15 ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos TNF α con un dominio de unión al epítipo EGFR sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos TNF α con un dominio de unión al epítipo EGFR sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden también tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con la misma o diferente especificidad de antígenos sujetados al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o
- 20 al término c y/o al término n de la cadena ligera.

- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos EGFR con un dominio de unión al epítipo TNF α sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos EGFR con un dominio de unión al epítipo TNF α sujetado al término n de la cadena
- 25 ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos EGFR con un dominio de unión al epítipo TNF α sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos EGFR con un dominio de unión al epítipo TNF α sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al epítipo pueden también tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con la misma o diferente especificidad de antígenos sujetados al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o
- al término c y/o al término n de la cadena ligera.

- 30 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos TNF α que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia VEGF, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-VEGF, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

- La proteína de unión al antígeno de la presente invención puede tener especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo en donde es capaz de unirse a TNF α , y uno o ambos antígenos seleccionados entre IL-4 y IL-13, por
- 35 ejemplo en donde es capaz de unirse a TNF α e IL-4, o en donde es capaz de unirse a TNF α e IL-13, o en donde es capaz de unirse a TNF α e IL-13 e IL-4. Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-13 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia TNF α , por ejemplo una anti-TNF α adnectina, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera. Otros ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-4 que tienen un dominio de unión al
- 40 epítipo con una especificidad hacia TNF α , por ejemplo una anti- TNF α adnectina, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos TNF α con un dominio de unión al epítipo VEGF sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos TNF α con un dominio de unión al epítipo VEGF sujetado al término n de la cadena
- 45 ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos TNF α con un dominio de unión al epítipo VEGF sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos TNF α con un dominio de unión al epítipo VEGF sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden también tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con la misma o distinta especificidad sujetados al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o
- 50 al término n de la cadena ligera.

- Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos VEGF con un dominio de unión al epítipo TNF α sujetado al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos VEGF con un dominio de unión al epítipo TNF α sujetado al término n de la cadena
- 55 ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos VEGF con un dominio de unión al epítipo TNF α sujetado al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos VEGF con un dominio de unión al epítipo TNF α sujetado al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al epítipo pueden también tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con la misma o diferente especificidad de antígenos sujetados al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o
- al término c y/o al término n de la cadena ligera.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia CD-20, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a CD-20, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a CD-20.

5 La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a CD-20. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a CD-20.

Dichas proteínas de unión al antígeno pueden también tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con la misma o distinta especificidad de antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

10 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia IL1R1, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a IL1R1, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a IL1R1.

La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a IL1R1. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a IL1R1.

15 En una realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención tiene especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo en donde es capaz de unir IL1R1 y un segundo antígeno, por ejemplo en donde es capaz de unir IL1R1 y VEGF. Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL1R1 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia VEGF, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-VEGF, sujeto al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

20 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL1R1 con un dominio de unión al epítipo VEGF sujeto al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL1R1 con un dominio de unión al epítipo VEGF sujeto al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL1R1 con un dominio de unión al epítipo VEGF sujeto al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos IL1R1 con un dominio de unión al epítipo VEGF sujeto al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al epítipo pueden también tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con la misma o diferente especificidad de antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

30 Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos VEGF con un dominio de unión al epítipo IL1R1 sujeto al término n de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos VEGF con un dominio de unión al epítipo IL1R1 sujeto al término n de la cadena ligera. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos VEGF con un dominio de unión al epítipo IL1R1 sujeto al término c de la cadena pesada. Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención incluyen anticuerpos VEGF con un dominio de unión al epítipo IL1R1 sujeto al término c de la cadena ligera. Dichas proteínas de unión al epítipo pueden también tener uno o más de otros dominios de unión al epítipo con la misma o diferente especificidad de antígenos sujetos al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

40 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia EGFR, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a EGFR, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a EGFR.

La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a EGFR. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a EGFR.

45 En una realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención posee especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo en donde es capaz de unirse a dos o más antígenos seleccionados entre EGFR, IGF-1R, VEGFR2 y VEGF, por ejemplo en donde es capaz de unir EGFR y IGF-1R, o en donde es capaz de unir EGFR y VEGF, o en donde es capaz de unir VEGF y IGF-1R, o en donde es capaz de unir EGFR y VEGFR2, o en donde es capaz de unir IGF-1R y VEGFR2, o en donde es capaz de unir VEGF y VEGFR2, o en donde es capaz de unir EGFR, IGF-1R y VEGFR2, o en donde es capaz de unir VEGF, IGF-1R y VEGFR2, o en donde es capaz de unir EGFR, VEGF y VEGFR2, o en donde es capaz de unir EGFR, VEGF y IGF1R. Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos EGFR que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia VEGFR2, por ejemplo una anti-VEGFR2 adnectina, sujeto al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

50 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos EGFR que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia VEGF, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-VEGF, sujeto al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos VEGF que tienen un dominio de unión al

epítipo con una especificidad hacia EGFR, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-EGFR, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

5 Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IGF-1R que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia VEGF, por ejemplo una lipocalina anti-VEGF, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IGF-1R que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia VEGFR2, por ejemplo una adnectina anti-VEGFR2, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

10 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia IL-23, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a IL-23, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a IL-23.

La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a IL-23. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a IL-23.

15 En una realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención tiene especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo en donde es capaz de unir dos o más antígenos seleccionados entre citocinas de tipo TH17, por ejemplo, IL-17, IL-22 o IL-21, por ejemplo en donde es capaz de unir IL-23 e IL-17, o en donde es capaz de unir IL-23 e IL-21, o en donde es capaz de unir IL-23 e IL-22. Los ejemplos de dichas proteínas de unión al antígeno incluyen anticuerpos IL-23 que tienen un dominio de unión al epítipo con una especificidad hacia IL-17, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina anti-IL-17, sujetado al término c o al término n de la cadena pesada o al término c o al término n de la cadena ligera.

20 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia PDGFR α , por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a PDGFR α , o que comprenden un VH/VL apareado que se une a PDGFR α . La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a PDGFR α . La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a PDGFR α .

25 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia FGFR1, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a FGFR1, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a FGFR1. La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a FGFR1. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a FGFR1.

30 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia FGFR3, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a FGFR3, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a FGFR3. La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a FGFR3. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a FGFR3.

35 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia VEGFR2, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a VEGFR2, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a VEGFR2. La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a VEGFR2. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a VEGFR2.

40 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia VEGFR3, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a VEGFR3, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a VEGFR3. La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a VEGFR3. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a VEGFR3.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia cadherina VE, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a cadherina VE, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a cadherina VE.

50 La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a cadherina VE. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a cadherina VE.

55 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia neuropilina, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo que es capaz de unirse a neuropilina, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a neuropilina. La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a neuropilina. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a neuropilina.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia Flt-3, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a Flt-3, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a Flt-3.

5 La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a Flt-3. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a Flt-3.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia ron, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a ron, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a ron.

10 La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a ron. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a ron.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia Trp-1, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a Trp-1, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a Trp-1.

15 La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a Trp-1. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a Trp-1.

En una realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención posee especificidad hacia más de un antígeno, por ejemplo en donde es capaz de unir dos o más antígenos implicados en el cáncer, por ejemplo en donde es capaz de unir dos o más antígenos seleccionados entre PDGFR α , FGFR1, FGFR3, VEGFR2, VEGFR3, IGF1R, EGFR y VEGF, VE cadherina, neuropilina, Flt-3, ron, Trp-1, CD-20 por ejemplo en donde es capaz de unir PDGFR α y FGFR1, o en donde es capaz de unir PDGFR α y VEGF, o en donde es capaz de unir PDGFR α y FGFR3, o en donde es capaz de unir PDGFR α y VEGFR2, o en donde es capaz de unir PDGFR α y VEGFR3, o en donde es capaz de unir PDGFR α y IGF1R, o en donde es capaz de unir PDGFR α y EGFR, o en donde es capaz de unir PDGFR α y VEGF, o en donde es capaz de unir PDGFR α y VE cadherina, o en donde es capaz de unir PDGFR α y neuropilina, o en donde es capaz de unir PDGFR α y Flt-3, o en donde es capaz de unir PDGFR α y ron, o en donde es capaz de unir PDGFR α y Trp1, o en donde es capaz de unir PDGFR α y CD-20, o en donde es capaz de unir FGFR1 y FGFR3, o en donde es capaz de unir FGFR1 y VEGFR2, o en donde es capaz de unir FGFR1 y VEGFR3, o en donde es capaz de unir FGFR1 y IGF1R, o en donde es capaz de unir FGFR1 y EGFR, o en donde es capaz de unir FGFR1 y VEGF, o en donde es capaz de unir FGFR1 y VE cadherina, o en donde es capaz de unir FGFR1 y neuropilina, o en donde es capaz de unir FGFR1 y Flt-3, o en donde es capaz de unir FGFR1 y ron, o en donde es capaz de unir FGFR1 y Trp-1, o en donde es capaz de unir FGFR1 y CD-20, o en donde es capaz de unir FGFR3 y VEGFR2, o en donde es capaz de unir FGFR3 y VEGFR3, o en donde es capaz de unir FGFR3 y IGF1R, o en donde es capaz de unir FGFR3 y EGFR, o en donde es capaz de unir FGFR3 y VEGF, o en donde es capaz de unir FGFR3 y VE cadherina, o en donde es capaz de unir FGFR3 y neuropilina, o en donde es capaz de unir FGFR3 y Flt-3, o en donde es capaz de unir FGFR3 y ron, o en donde es capaz de unir FGFR3 y Trp-1, o en donde es capaz de unir FGFR3 y CD-20, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y VEGFR3, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y IGF1R, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y EGFR, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y VEGF, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y Flt-3, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y ron, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y neuropilina, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y Trp-1, o en donde es capaz de unir VEGFR2 y CD-20, o en donde es capaz de unir VEGFR3 y IGF-1R, o en donde es capaz de unir VEGFR3 y EGFR, o en donde es capaz de unir VEGFR3 y VEGF, o en donde es capaz de unir VEGFR3 y VE cadherina, o en donde es capaz de unir VEGFR3 y neuropilina, o en donde es capaz de unir VEGFR3 y Flt-3, o en donde es capaz de unir VEGFR3 y Trp-1, o en donde es capaz de unir VEGFR3 y CD-20, o en donde es capaz de unir IGF1R y EGFR, o en donde es capaz de unir IGF1R y VEGF, o en donde es capaz de unir IGF1R y VE cadherina, o en donde es capaz de unir IGF1R y neuropilina, o en donde es capaz de unir IGF1R y Flt-3, o en donde es capaz de unir IGF1R y ron, o en donde es capaz de unir IGF1R y Trp-1, o en donde es capaz de unir IGF1R y CD-20, o en donde es capaz de unir EGFR y VEGF, o en donde es capaz de unir EGFR y VE cadherina, o en donde es capaz de unir EGFR y neuropilina, o en donde es capaz de unir EGFR y Flt-3, o en donde es capaz de unir EGFR y ron, o en donde es capaz de unir EGFR y Trp-1, o en donde es capaz de unir EGFR y CD-20, o en donde es capaz de unir VEGF y VE cadherina, o en donde es capaz de unir VEGF y neuropilina, o en donde es capaz de unir VEGF y Flt-3, o en donde es capaz de unir VEGF y ron, o en donde es capaz de unir VEGF y Trp-1, o en donde es capaz de unir VEGF y CD-20, o en donde es capaz de unir VE cadherina y neuropilina, o en donde es capaz de unir VE cadherina y Flt-3, o en donde es capaz de unir VE cadherina y ron, o en donde es capaz de unir VE cadherina y Trp-1, o en donde es capaz de unir VE cadherina y CD-20, o en donde es capaz de unir neuropilina y Flt-3, o en donde es capaz de unir neuropilina y ron, o en donde es capaz de unir neuropilina y Trp-1, o en donde es capaz de unir neuropilina y CD-20, o en donde es capaz de unir Flt-3 y ron, o en donde es capaz de unir Flt-3 y Trp-1, o en donde es capaz de unir Flt-3 y CD-20, o en donde es capaz de unir ron y Trp-1, o en donde es capaz de unir ron y CD-20, y o en donde es capaz de unir Trp-1 y CD-20.

60 Dichas proteínas de unión al antígeno pueden también tener uno o más dominios de unión al epítipo con la misma o distinta especificidad de antígenos sujetado al término c y/o al término n de la cadena pesada y/o al término c y/o al término n de la cadena ligera.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia beta-amiloide, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a beta-amiloide, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a beta-amiloide.

5 La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a beta-amiloide. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a beta-amiloide.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia CD-3, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a CD-3, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a CD-3.

10 La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a CD-3. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a CD-3.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia gp11b/IIa, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a gp11b/IIa, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a gp11b/IIa. La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a gp11b/IIa. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a gp11b/IIa.

20 Las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen aquellas que tienen especificidad hacia TGFbeta, por ejemplo que comprenden un dominio de unión al epítipo capaz de unirse a TGFbeta, o que comprenden un VH/VL apareado que se une a TGFbeta. La proteína de unión al antígeno puede comprender un anticuerpo capaz de unirse a TGFbeta. La proteína de unión al antígeno puede comprender un dominio variable sencillo de inmunoglobulina capaz de unirse a TGFbeta.

25 En una realización de la presente invención se da a conocer una proteína de unión al antígeno de acuerdo con la invención descrita en este documento y que comprende una región constante de modo tal que el anticuerpo presenta menor ADCC y/o activación del complemento o funcionalidad del efector. En dicha realización, la región constante de la cadena pesada puede comprender una región constante naturalmente desactivada de isotipo IgG2 o IgG4 o una región constante de IgG1 mutada. Los ejemplos de modificaciones adecuadas se describen en el documento EP0307434. Un ejemplo comprende las sustituciones de residuos alanina en las posiciones 235 y 237 (numeración de índice de la UE).

30 En una realización, las proteínas de unión al antígeno de la presente invención retienen la funcionalidad Fc, por ejemplo son capaces de presentar actividad ADCC y CDC. Dichas proteínas de unión al antígeno pueden comprender un dominio de unión al epítipo localizado en la cadena ligera, por ejemplo en el término c de la cadena ligera.

35 La invención da a conocer también un método para mantener la función de ADCC y CDC de las proteínas de unión al antígeno, posicionando el dominio de unión al epítipo en la cadena ligera del anticuerpo, en particular, posicionando el dominio de unión al epítipo en el término c de la cadena ligera. Dicha función de ADCC y CDC se puede medir con cualquier ensayo adecuado conocido por el experto en la técnica.

40 La invención da a conocer también un método para reducir la función de CDC de las proteínas de unión al antígeno posicionando el dominio de unión al epítipo en la cadena pesada del anticuerpo, en particular, posicionando el dominio de unión al epítipo en el término c de la cadena pesada. Dicha función de CDC se puede medir por cualquier ensayo adecuado, conocido para el experto en la técnica.

45 En otra realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención es capaz de unirse a dos o más antígenos seleccionados entre VEGF, IGF-1R y EGFR, por ejemplo es capaz de unirse a EGFR y VEGF, o EGFR y IGF1R, o IGF1R y VEGF, o por ejemplo es capaz de unirse a TNF y IL1-R. En realizaciones de la invención que comprenden un sitio de unión a IGF-1R, el sitio de unión a IGF-1R de la proteína de unión al antígeno de la invención puede comprender un dominio VH/VL apareado en el andamio de la proteína.

En una realización, las proteínas de unión al antígeno comprenden un dominio de unión al epítipo que es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina, por ejemplo el dominio de unión al epítipo puede ser un VH humano o un VL humano, o V_{HH} de camélido (nanocuerpo) o un dAb de tiburón (NARV).

50 En una realización, las proteínas de unión al antígeno comprenden un dominio de unión al epítipo derivado de un andamio no de inmunoglobulina, por ejemplo un dominio no inmunoglobulina seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4 (Evicuerpo); lipocalina; moléculas derivadas de Proteína A tales como el dominio Z de la Proteína A (Aficuerpo, SpA), el dominio A (Avímero/Maxicuerpo); proteínas de choque térmico tales como GroEl y GroES; transferrina (trans-cuerpo); proteína de repetición de anquirina (DARPin); aptámero de péptido; dominio lectina de tipo C (Tetranectina); γ-cristalina humana y ubiquitina humana (affilinas); dominios PDZ; dominios de escorpión de tipo toxinkunitz de inhibidores de proteasa humana; y fibronectina (adnectina); que se han sometido a modificación de proteínas con el fin de obtener unión a un ligando distinto del ligando natural.

5

10

15

20

25

30

35

40

50

55

En otras realizaciones puede comprender un andamio de proteína, por ejemplo un andamio de IgG, sujeto a un dominio de unión al epítipo que es un aptámero de péptido, por ejemplo un andamio de IgG con un aptámero de péptido suietado al término n de la cadena pesada, o puede comprender por ejemplo un andamio de IgG con un

aptámero de péptido sujetado al término c de la cadena pesada, o puede comprender por ejemplo un andamio de IgG con un aptámero de péptido sujetado al término n de la cadena ligera, o puede comprender un andamio de IgG con un aptámero de péptido sujetado al término c de la cadena ligera.

- 5 En una realización de la presente invención hay cuatro dominios de unión al epítipo, por ejemplo cuatro dominios de anticuerpo, dos de los dominios de unión al epítipo pueden tener especificidad hacia el mismo antígeno, o todos los dominios de unión al epítipo presentes en la proteína de unión al antígeno pueden tener especificidad hacia el mismo antígeno.

- 10 Los andamios de proteína de la presente invención se enlazan a los dominios de unión al epítipo mediante el uso de enlazadores. Los enlazadores adecuados que se describen en este documento incluyen secuencias de aminoácidos que pueden tener entre 1 aminoácido y 150 aminoácidos de longitud, o entre 1 aminoácido y 140 aminoácidos, por ejemplo, entre 1 aminoácido y 130 aminoácidos, o entre 1 y 120 aminoácidos, o entre 1 y 80 aminoácidos, o entre 1 y 50 aminoácidos, o entre 1 y 20 aminoácidos, o entre 1 y 10 aminoácidos, o entre 5 y 18 aminoácidos. Dichas secuencias pueden tener su propia estructura terciaria, por ejemplo, un enlazador de la presente invención puede comprender un dominio variable sencillo. El tamaño de un enlazador en una realización es equivalente a un dominio variable sencillo. Los enlazadores adecuados pueden tener un tamaño de 1 a 20 angstroms, por ejemplo menos de 15 angstroms, o menos de 10 angstroms, o menos de 5 angstroms.

- 20 En otra realización, por lo menos uno de los dominios de unión al epítipo está directamente sujetado al andamio de Ig con un enlazador que comprende la SEQ ID NO:78. Los enlazadores de uso en las proteínas de unión al antígeno de la presente invención pueden comprender solos o además de otros enlazadores, uno o más conjuntos de residuos GS, por ejemplo 'GSPAS' o 'PASGS' o 'GSPASGS'.

Los ejemplos de dichos enlazadores incluyen $(\text{TGLDSP})_n(\text{GS})_m$ en donde $n=1$ y $m=1$ (SEQ ID NO: 70), $(\text{TGLDSP})_n(\text{GS})_m$ en donde $n=2$ y $m=1$ (SEQ ID NO: 71), $(\text{TGLDSP})_n(\text{GS})_m$ en donde $n=3$ y $m=1$ (SEQ ID NO:72), $(\text{TGLDSP})_n(\text{GS})_m$ en donde $n=4$ y $m=1$, $(\text{TGLDSP})_n(\text{GS})_m$ en donde $n=2$ y $m=0$, $(\text{TGLDSP})_n(\text{GS})_m$ en donde $n=3$ y $m=0$, $(\text{TGLDSP})_n(\text{GS})_m$ en donde $n=4$ y $m=0$.

- 25 En una realización, la proteína de unión al antígeno de la presente invención comprende por lo menos un dominio de unión al epítipo capaz de unir albúmina de suero humano.

En una realización, hay por lo menos 3 sitios de unión al antígeno, por ejemplo hay 4, o 5 o 6 o 8 o 10 sitios de unión al antígeno y la proteína de unión al antígeno es capaz de unirse a por lo menos 3 o 4 o 5 o 6 o 8 o 10 antígenos, por ejemplo es capaz de unirse a 3 o 4 o 5 o 6 o 8 o 10 antígenos simultáneamente.

- 30 También se describe en este documento un mAbdAb que comprende la secuencia de la cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO:85 y la secuencia de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 3, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO:86 y la secuencia de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 3, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO 2. y la secuencia de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 87, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:2. y la secuencia de la cadena ligera expuesta en SEQ ID NO: 88, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO:85. y la secuencia de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 87, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO:85. y la secuencia de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 88, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:86. y la secuencia de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 87, o la secuencia de la cadena pesada expuesta en SEQ ID NO:86. y la secuencia de la cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 88. Cualquiera de los enlazadores utilizados en la SEQ ID NO: 85-88 podría reemplazarse con cualquiera de los otros enlazadores o combinaciones de enlazadores descritos en este documento, en particular la porción 'GS' del enlazador podría eliminarse.

- 45 En una realización, la presente invención da a conocer un método para mejorar la potencia de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina cuando se sujeta a un andamio de inmunoglobulina (Ig), en donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina posee potencia reducida cuando se sujeta directamente a un andamio de Ig sin un enlazador, en comparación con su potencia como dominio variable sencillo de inmunoglobulina desnudo, que comprende la etapa de añadir un enlazador de péptido entre el andamio de Ig y el dominio variable sencillo de inmunoglobulina en donde el enlazador de péptido comprende la SEQ ID NO: 78 o múltiplos de dicho enlazador.

- 50 En una realización de este método, el andamio de proteína es un andamio de Ig. El andamio de Ig puede comprender un dominio Fc de un anticuerpo. En dicha realización de este método, el andamio de proteína es un anticuerpo. En otra de dichas realizaciones de este método, el andamio proteína comprende una cadena pesada de inmunoglobulina y una cadena ligera de inmunoglobulina, en donde la cadena pesada comprende CH1-CH2-CH3, y la cadena ligera comprende CL. También se describe en este documento una realización de este método en donde el andamio de proteína es un receptor soluble, es decir, un receptor condensado al dominio Fc de un anticuerpo, por ejemplo, el receptor soluble se puede seleccionar entre Abatacept (comercializado como Orencia) que es una proteína de fusión compuesta por una inmunoglobulina condensada al dominio extracelular de CTLA-4, una molécula capaz de unirse B7; Etanercept (Enbrel) que es un receptor del factor de necrosis tumoral TNF del tumor humano soluble recombinante p75 (TNFR2) y proteína de fusión de la porción Fc de IgG1 humana producida en un

sistema de expresión de células mamíferas, que se está desarrollando para uso en el tratamiento de la artritis reumatoidea (RA) y otras afecciones inflamatorias; y Atacicept que es una proteína de fusión recombinante que comprende la porción del receptor del receptor de linfocitos B TACI, que se une a y es activado por las citocinas BlyS y APRIL. La proteína soluble comprende la fusión del dominio extracelular del receptor TACI con la porción Fc de IgG1 humana. El receptor TACI es miembro de la familia de receptores TNF. Atacicept se une al exceso de BlyS y APRIL, previniendo su unión a células B, regulando de este modo la madurez de las células B y la producción de anticuerpos. Se está desarrollando para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

En una realización, el dominio de unión al epítipo es un dominio variable sencillo de inmunoglobulina, por ejemplo un dAb humano, o un dominio variable sencillo VHH de camélido (nanocuerpo). En otra realización, el dominio de unión al epítipo es un dominio no de Ig, por ejemplo los dominios no de Ig descritos en este documento.

En una realización descrita en este documento, el método para mejorar la potencia de un dominio de unión al epítipo en el contexto de una proteína de fusión comprende las siguientes etapas:

(i) Determinar la potencia original del dominio de unión al epítipo desnudo,

(ii) Sujetar el dominio de unión al andamio de proteína, por ejemplo, un anticuerpo,

(iii) Determinar la potencia del dominio de unión al epítipo mientras se sujeta directamente al andamio de proteína

(iv) Si la potencia es inferior cuando se sujeta a un andamio de proteína que la potencia original, entonces se debe añadir un enlazador de péptido que comprende por lo menos 10 aminoácidos entre el dominio de unión al epítipo y el andamio de proteína.

En otra realización descrita en este documento, el método para mejorar la potencia de un dAb humano en el contexto de una proteína de fusión comprende las siguientes etapas:

(i) Determinar la potencia original del dAb humano desnudo

(ii) Condensar genéticamente el dAb humano a un anticuerpo,

(iii) Determinar la potencia del dominio de unión al epítipo mientras se sujeta directamente al andamio de proteína

(iv) Si la potencia es inferior cuando se sujeta a un andamio de proteína que la potencia original, entonces se debe añadir un enlazador de péptido que comprende por lo menos 10 aminoácidos entre el dominio de unión al epítipo y el andamio de proteína.

La potencia del dominio de unión al epítipo se puede medir con ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo evaluando la afinidad de unión, es decir, la capacidad del dominio de unión al epítipo de unirse al antígeno, que puede evaluarse por ensayos BIAcore™ tales como aquellos descritos en el Ejemplo 7. De manera alternativa, la potencia del dominio de unión al epítipo se puede medir con un ensayo de neutralización adecuado que se basa en células, por ejemplo un ensayo de TF1 que se puede llevar a cabo, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 4.3 o 4.4. La neutralización de IL-4, IL-13 o ambas citocinas en este ensayo se mide evaluando la inhibición de la proliferación de las células TF1 en presencia de proteína de unión al antígeno neutralizante.

En una realización, el método descrito en este documento es capaz de reparar la potencia del dominio de unión al epítipo para que la potencia, cuando se sujeta a un andamio de proteína esté dentro del 50% de la potencia original según lo medido por BIAcore o por un ensayo de neutralización basado en células adecuado. En otra realización, la potencia reparada está dentro de 40% de la potencia original, o dentro de 30% de la potencia original o dentro de 20% de la potencia original, o dentro de 20% de la potencia original, o dentro de 15% de la potencia original, o dentro de 10% de la potencia original. En otra realización, la afinidad de unión, cuando se sujeta a un andamio de proteína, es sustancialmente la misma que aquella de la afinidad de unión original.

La invención da a conocer también proteínas de unión al antígeno para uso en medicina, por ejemplo para uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer o enfermedades inflamatorias tales como asma, artritis reumatoidea o artrosis.

Se describe también en este documento un método para tratar a un paciente que sufre de cáncer o enfermedades inflamatorias tales como asma, artritis reumatoidea o artrosis, que comprende administrar una cantidad terapéutica de una proteína de unión al antígeno de la invención.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención se pueden usar para el tratamiento del cáncer o de enfermedades inflamatorias tales como asma, artritis reumatoidea o artrosis.

Las proteínas de unión al antígeno de la invención pueden tener una función efectora. Por ejemplo, si el andamio de proteína contiene una región Fc derivada de un anticuerpo con función efectora, por ejemplo si el andamio de proteína comprende CH2 y CH3 proveniente de IgG1. Los niveles de la función efectora pueden variar de acuerdo con técnicas conocidas, por ejemplo por mutaciones en el dominio CH2, por ejemplo en donde el dominio IgG1 CH2

tiene una o más mutaciones en posiciones seleccionadas entre 239 y 332 y 330, por ejemplo las mutaciones seleccionan entre S239D y I332E y A330L de forma tal que el anticuerpo posee una función efectora potenciada y/o por ejemplo alterando el perfil de glucosilación de la proteína de unión al antígeno de la invención de modo tal que haya una reducción en la fucosilación de la región Fc.

- 5 Los andamios de proteínas de uso en la presente invención incluyen andamios de anticuerpos totalmente monoclonales que comprenden todos los dominios de un anticuerpo, o los andamios de proteínas de la presente invención pueden comprender una estructura de anticuerpo no convencional, tal como un anticuerpo monovalente. Dichos anticuerpos monovalentes pueden comprender una cadena ligera y pesada apareada en donde la región bisagra de la cadena pesada se modifica como para que la cadena pesada no se homodimerice, tal como el anticuerpo monovalente en WO2007059782. Otros anticuerpos monovalentes pueden comprender una cadena ligera y pesada apareadas que se dimerizan con una segunda cadena pesada que carece de una región variable funcional y una región CH1, en donde la primera y la segunda cadenas se modifican para formar heterodímeros en lugar de homodímeros, lo que resulta en un anticuerpo monovalente con dos cadenas pesadas y una cadena ligera tal como el anticuerpo monovalente descrito en el documento WO2006015371. Dichos anticuerpos monovalentes pueden proporcionar el andamio de proteína de la presente invención al que se pueden enlazar los dominios de unión al epítipo.

- Los dominios de unión al epítipo de uso en la presente invención son dominios que se unen específicamente a un antígeno o epítipo independientemente de una región V o dominio diferente, esto puede ser un dominio de anticuerpo o puede ser un domino derivado de un andamio seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4 (Evicuerpo); lipocalina; moléculas derivadas de proteínas A tales como el dominio Z de Proteína A (Aficuerpo, SpA), dominio A (Avímero/Maxicuerpo); proteínas de choque término tales como GroEI y GroES; transferrina (transcuerpo); proteína de repetición de anquirina (DARPin); aptámero de péptido; dominio lectina de tipo C (Tetranectina); γ -cristalina humana y ubiquitina humana (affilinas); dominios PDZ; dominios de tipo toxinkunitz de escorpión de inhibidores de proteasa humana; y fibronectina (adnectina); que se ha sometido a modificación genética con el fin de obtener la unión a un ligando distinto del ligando natural. En una realización este puede ser un anticuerpo de dominio u otros dominios adecuados tales como un dominio seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4, lipocalina, SpA, un Aficuerpo, un avímero, GroEI, transferrina, GroES y fibronectina. En una realización, este puede seleccionarse entre un domino variable sencillo de inmunoglobulina, un Aficuerpo, una proteína de repetición de anquirina (DARPin) y una adnectina. En otra realización este puede seleccionarse entre un Aficuerpo, una proteína de repetición de anquirina (DARPin) y una adnectina. En otra realización puede ser un anticuerpo de dominio, por ejemplo un anticuerpo de dominio seleccionado entre un anticuerpo de dominio humano, de camélido o tiburón (NARV).

- Los dominios de unión al epítipo se pueden enlazar al andamio de proteína en una o más posiciones. Estas posiciones incluyen el término C y el término N del andamio de proteína, por ejemplo en el término C de la cadena pesada y/o el término C de la cadena ligera de una IgG, o por ejemplo el término N de la cadena pesada y/o el término N de la cadena ligera de una IgG.

- En una realización, un primer dominio de unión al epítipo se enlaza al andamio de proteína y un segundo dominio de unión al epítipo se enlaza al primer dominio de unión al epítipo, por ejemplo en donde el andamio de proteína es un andamio de IgG, un primer dominio de unión al epítipo se puede enlazar al término c de la cadena pesada del andamio de IgG, y el dominio de unión al epítipo se puede enlazar en su término c a un segundo dominio de unión al epítipo, o por ejemplo un primer dominio de unión al epítipo se puede enlazar al término c de la cadena ligera del andamio de IgG, y un primer dominio de unión al epítipo puede además enlazarse en su término c a un segundo dominio de unión al epítipo, o por ejemplo un primer dominio de unión al epítipo puede enlazarse al término n de la cadena ligera del andamio de IgG, y ese primer dominio de unión al epítipo puede además enlazarse en su término n a un segundo dominio de unión al epítipo, o por ejemplo un primer dominio de unión al epítipo puede enlazarse al término n de la cadena pesada del andamio de IgG, y ese primer dominio de unión al epítipo puede además enlazarse en su término n a un segundo dominio de unión al epítipo.

Cuando el dominio de unión al epítipo es un anticuerpo de dominio, algunos anticuerpos de dominio pueden adaptarse a posiciones particulares dentro del andamio.

- Los anticuerpos de domino de uso en la presente invención pueden enlazarse en el extremo C-terminal de la cadena pesada y/o de la cadena ligera de IgG convencionales. Además, algunos dominios variable sencillos de inmunoglobulina pueden enlazarse a los extremos C-terminales tanto de la cadena pesada como de la cadena ligera de anticuerpos convencionales.

- En las proteínas de unión al antígeno en las que el término N de los dominios variables sencillos de inmunoglobulina se condensa a un dominio constante del anticuerpo (o bien C_H3 o CL), un enlazador peptídico puede ayudar al dominio variable sencillo de inmunoglobulina a unirse al antígeno. De hecho, el extremo N-terminal de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina se localiza próximo a las regiones determinantes de complementaridad (CDR) implicadas en la actividad de unión al antígeno. Por lo tanto, un enlazador de péptidos corto actúa como espaciador entre la unión al epítipo y el dominio constante del andamio de proteína, lo que puede permitir que las CDR del dominio variable sencillo de inmunoglobulina lleguen más fácilmente al antígeno, que puede por consiguiente unirse con gran afinidad.

Los entornos en los que los dominios variables sencillos de inmunoglobulina se unen a IgG suelen diferir dependiendo de a qué cadena de anticuerpos están condensados: cuando están condensados en el extremo C-terminal de la cadena ligera del anticuerpo de un andamio de IgG, se espera que cada dominio variable sencillo de inmunoglobulina esté localizado próximo a la bisagra del anticuerpo y a la porción Fc. Es probable que dichos dominios variables sencillos de inmunoglobulina estén localizados alejados unos de otros. En anticuerpos convencionales, el ángulo entre los fragmentos Fab y el ángulo entre cada fragmento Fab y la porción Fc pueden variar de manera significativa. Es probable que – con mAbdAb – el ángulo entre los fragmentos Fab no difiera en gran medida, mientras que se pueden observar algunas restricciones angulares con el ángulo entre cada fragmento Fab y la porción Fc.

Cuando se condensa al extremo C-terminal de la cadena pesada del anticuerpo de un andamio de IgG, se espera que cada dominio variable sencillo de inmunoglobulina esté localizado próximo a los dominios C_H3 de la porción Fc. No se espera que esto impacte sobre las propiedades de unión de Fc a los receptores de Fc (p. ej., FcγRI, II, III FcRn) ya que estos receptores se involucran con los dominios C_H2 (para las clases de receptores FcγRI, II y III) o con la bisagra entre los dominios C_H2 y C_H3 (p. ej., receptor de FcRn). Otra característica de dichas proteínas de unión al antígeno es que se espera que ambos dominios variables sencillos de inmunoglobulina estén espacialmente cercanos uno al otro, y siempre que se proporcione flexibilidad mediante la provisión de enlazadores apropiados, estos dominios variables sencillos de inmunoglobulina pueden incluir formar especies homodiméricas y en consecuencia propagar la estructura cuaternaria 'cremallera' de la porción Fc, que puede potenciar la estabilidad de la proteína de unión al antígeno.

Dichas consideraciones estructurales pueden auxiliar en la elección de la posición más adecuada para enlazar un dominio de unión al epítipo, por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina, a un andamio de proteína, por ejemplo un anticuerpo.

El tamaño del antígeno, su localización (en la sangre o en la superficie de la célula), su estructura cuaternaria (monomérica o multimérica) pueden variar. Los anticuerpos convencionales están diseñados naturalmente para funcionar como constructos adaptadores debido a la presencia de la región bisagra, en donde la orientación de los dos sitios de unión al antígeno en la punta de los fragmentos Fab puede variar ampliamente y por lo tanto adaptarse al rasgo molecular del antígeno y sus alrededores. En contraste, los dominios variables sencillos de inmunoglobulina enlazados a un anticuerpo u otro andamio de proteína, por ejemplo un andamio de proteína que comprende un anticuerpo sin región bisagra, pueden tener menos flexibilidad estructural o bien directa o indirectamente.

Entender el estado de disolución y el modo de unión en el dominio variable sencillo de inmunoglobulina es también útil. Los datos acumulados indican que dAb *in vitro* pueden existir predominantemente en formas monoméricas, homodiméricas o multiméricas en disolución (Reiter et al. (1999) J Mol Biol 290 p685-698; Ewert et al (2003) J Mol Biol 325, p531-553, Jespers et al (2004) J Mol Biol 337 p893-903; Jespers et al (2004) Nat Biotechnol 22 p1161-1165; Martin et al (1997) Protein Eng. 10 p607-614; Sepulveda et al (2003) J Mol Biol 333 p355-365). Esto es bastante reminiscente a eventos de multidimerización observados *in vivo* con dominios Ig tales como proteínas Bence-Jones (que son dímeros de cadenas ligeras de inmunoglobulina) (Epp et al (1975) Biochemistry 14 p4943-4952; Huan et al (1994) Biochemistry 33 p14848-14857; Huang et al (1997) Mol Immunol 34 p1291-1301) y fibras amiloides (James et al. (2007) J Mol Biol. 367:603-8).

Por ejemplo, puede ser conveniente enlazar dAb que tienden a dimerizarse en disolución al extremo C-terminal de la porción Fc en preferencia al extremo C-terminal de la cadena ligera, ya que enlazar el extremo C-terminal de la porción Fc permitirá que esos dAb se dimericen en el contexto de la proteína de unión al antígeno de la invención.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención pueden comprender sitios de unión a antígenos específicos de un solo antígeno, o pueden tener sitios de unión al antígeno específicos de dos o más antígenos, o de dos o más epítopos en un solo antígeno, o puede haber sitios de unión al antígeno que sean cada uno específico de un epítipo distinto en el mismo antígeno o en antígenos diferentes.

Los sitios de unión al antígeno pueden tener cada uno especificidad de unión hacia un antígeno, tal como proteínas humanas o animales, incluidas citocinas, factores de crecimiento, receptores de citocinas, receptores de factores de crecimiento, enzimas (p. ej., proteasas), co-factores para enzimas, proteínas de unión al ADN, lípidos y carbohidratos. Las dianas adecuadas, incluidas citocinas, factores de crecimiento, receptores de citocinas, receptores de factores de crecimiento y otras proteínas incluyen, aunque sin limitarse a ello: ApoE, Apo-SAA, BDNF, Cardiotrophin-1, CEA, CD40, ligando de CD40, CD56, CD38, CD138, EGF, receptor de EGF, ENA-78, Eotaxina, Eotaxina-2, Exodus-2, FAPα, FGF-ácido, FGF-básico, factor de crecimiento de fibroblastos-10, ligando FLT3, Fractalquina (CX3C), GDNF, G-CSF, GM-CSF, GF-β1, albúmina de suero humano, insulina, IFN-γ, IGF-I, IGF-II, IL-1α, IL-1β, receptor IL-1, receptor IL-1 de tipo 1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (72 a.a.), IL-8 (77 a.a.), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 (IGIF), Inhibina α, Inhibina β, IP-10, factor de crecimiento de queratinocitos-2 (KGF-2), KGF, Leptina, LIF, Linfotactina, sustancia inhibidora de mulleriana, factor inhibidor de colonias de monocitos, proteína atrayente de monocitos, M-CSF, c-fms, v-fmsMDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MCP-1 (MCAF), MCP-2, MCP-3, MCP-4, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MIG, MIP-1α, MIP-1β, MIP-3α, MIP-3β, MIP-4, factor inhibidor de progenitores mieloides -1 (MPIF-1), NAP-2, Neurturina, factor de crecimiento nervioso, β-NGF, NT-3, NT-4, Oncostatina M, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PF-4, RANTES, SDF1α, SDF1β, SCF, SCGF, factor

de células madre (SCF), TARC, TGF- α , TGF- β , TGF- β 2, TGF- β 3, factor de necrosis tumoral (TNF), TNF- α , TNF- β , receptor de TNF I, receptor de TNF II, TNIL-1, TPO, VEGF, VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D, receptor de VEGF 1, receptor de VEGF 2, receptor de VEGF 3, GCP-2, GRO/MGSA, GRO- β , GRO- γ , HCC1, 1-309, HER 1, HER 2, HER 3, HER 4, albúmina del suero, vWF, proteínas amiloides (p. ej., amiloide alfa), MMP12, PDK1, IgE y otras dianas descritas en este documento. Se ha de apreciar que esta lista no es en absoluto exhaustiva.

En algunas realizaciones, un péptido o polipéptido resistente a proteasa se une a una diana en tejido pulmonar, tal como una diana seleccionada del grupo que consiste en TNFR1, IL-1, IL-1R, IL-4, IL-4R, IL-5, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-8R, IL-9, IL-9R, IL-10, IL-12 IL-12R, IL-13, IL-13R α 1, IL-13R α 2, IL-15, IL-15R, IL-16, IL-17R, IL-17, IL-18, IL-18R, IL-23 IL-23R, IL-25, CD2, CD4, CD11a, CD23, CD25, CD27, CD28, CD30, CD40, CD40L, CD56, CD138, ALK5, EGFR, FcER1, TGFb, CCL2, CCL18, CEA, CR8, CTGF, CXCL12 (SDF-1), quimasa, FGF, Furina, Endotelina-1, Eotaxinas (p. ej., Eotaxina, Eotaxina-2, Eotaxina-3), GM-CSF, ICAM-1, ICOS, IgE, IFNa, I-309, integrinas, L-selectina, MIF, MIP4, MDC, MCP-1, MMPs, neutrófilo elastasa, osteopontina, OX-40, PARC, PD-1, RANTES, SCF, SDF-1, siglec8, TARC, TGFb, Trombina, Tim-1, TNF, TRANCE, Triptasa, VEGF, VLA-4, VCAM, α 4 β 7, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR8, alfavbeta6, alfavbeta8, cMET, CD8, vWF, proteínas amiloides (p. ej., amiloide alfa), MMP12, PDK1, e IgE.

En particular, las proteínas de unión al antígeno de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con IL-13, IL-5 e IL-4, por ejemplo dermatitis atópica, rinitis alérgica, enfermedad de Crohn, EPOC, enfermedades o trastornos fibróticos tales como fibrosis pulmonar idiopática, esclerosis sistémica progresiva, fibrosis hepática, granulomas hepáticos, esquistosomiasis, leishmaniasis, enfermedades de regulación del ciclo celular tales como enfermedad de Hodgkins, leucemia linfocítica crónica de células B, por ejemplo las proteínas pueden ser útiles para tratar el asma.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con factores de crecimiento tales como IGF-1R, VEGF y EGFR, por ejemplo cáncer o artritis reumatoidea: los ejemplos de tipos de cáncer en los que dichas terapias pueden ser útiles son cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón y mieloma.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con TNF, por ejemplo artritis, por ejemplo artritis reumatoidea o artrosis.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con IL1-R, por ejemplo artritis, por ejemplo artritis reumatoidea o artrosis.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con CD-20, por ejemplo enfermedades autoinmunes tales como psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo esclerosis múltiple, enfermedades promovidas por neutrófilos, por ejemplo EPOC, vasculitis Wegeners, fibrosis quística, síndrome de Sjogrens, rechazos de trasplantes crónicos, diabetes de tipo 1, enfermedad injerto contra hospedante, asma, enfermedades alérgicas, dermatitis atópica, dermatitis eczematosa, rinitis alérgica, enfermedades autoinmunes como tiroiditis, espondiloartropatía, espondilitis anquilosante, uveítis, policondritis o esclerodermia, o cáncer, p. ej., linfomas de células B o neoplasia de células B maduras tal como CLL o SLL.

Las proteínas de unión al antígeno de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con IL-17 e IL-23, por ejemplo psoriasis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea, artritis reumatoidea juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo esclerosis múltiple, enfermedades promovidas por neutrófilos, por ejemplo EPOC, vasculitis de Wegeners, fibrosis quística, síndrome de Sjogrens, rechazo de trasplante crónico, diabetes de tipo 1, enfermedad injerto contra hospedante, asma, enfermedades alérgicas, dermatitis atópica, dermatitis eczematosas, rinitis alérgica, enfermedades autoinmunes que incluyen tiroiditis, espondiloartropatía, espondilitis anquilosante, uveítis, policondritis o esclerodermia.

La proteína de unión al antígeno de la presente invención se puede producir por transfección de una célula hospedante con un vector de expresión que comprende la secuencia codificante para la proteína de unión al antígeno de la invención. Un vector de expresión o plásmido recombinante se produce disponiendo estas secuencias codificantes para la proteína de unión al antígeno en asociación operativa con secuencias de control reguladoras capaces de controlar la replicación y expresión en, y/o la segregación de, una célula hospedante. Las secuencias reguladoras incluyen secuencias promotoras, p. ej., promotor CMV, y secuencias de señalización que pueden derivar de otros anticuerpos conocidos. De modo similar, se puede producir un segundo vector de expresión que tiene una secuencia de ADN que codifica una cadena ligera o pesada de la proteína de unión al antígeno complementaria. En determinadas realizaciones, este segundo vector de expresión es idéntico al primero, excepto en lo que respecta a las secuencias codificantes y los marcadores seleccionables, como para asegurar lo más posible que cada cadena de polipéptidos se exprese funcionalmente. De manera alternativa, las secuencias codificantes de la cadena pesada y ligera para la proteína de unión al antígeno pueden residir en un solo vector, por ejemplo en dos cassettes de expresión en el mismo vector.

Una célula hospedante seleccionada se co-transfecta por técnicas convencionales con el primero y el segundo vectores (o simplemente se transfecta con un solo vector) para crear la célula hospedante transfectada de la invención que comprende las cadenas tanto ligera como pesada sintéticas recombinantes. La célula transfectada se cultiva luego por técnicas convencionales para producir la proteína de unión al antígeno genéticamente modificada de la invención. La proteína de unión al antígeno que incluye la asociación tanto de la cadena pesada y/o de la cadena ligera recombinante se estudia a partir de un cultivo con un ensayo apropiado, como ELISA o RIA. Se pueden emplear técnicas similares para construir otras proteínas de unión al antígeno.

El experto en la técnica puede seleccionar dichos vectores adecuados para etapas de clonación y subclonación empleados en los métodos y la construcción de las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la serie de pUC convencional de vectores de clonación. Un vector, pUC19, es comercializado por empresas de suministro como Amersham (Buckinghamshire, Reino Unido) o Pharmacia (Uppsala, Suecia). Además, cualquier vector que sea capaz de replicarse fácilmente, tenga una abundancia de sitios de clonación y genes seleccionables (p. ej., resistencia a los antibióticos) y se manipule fácilmente, se puede usar para clonación. Por consiguiente, la selección del vector de clonación no es un factor limitante en la presente invención.

Los vectores de expresión pueden además caracterizarse por genes adecuados para ampliar la expresión de secuencias de ADN heterólogas, p. ej. el gen de dihidrofolato reductasa mamífera (DHFR). Otras secuencias de vectores incluyen una secuencia de señalización poli A, tal como la hormona de crecimiento bovino (BGH) y la secuencia promotora de betaglobina (betaglopro). Los vectores de expresión útiles en este documento se pueden sintetizar por técnicas conocidas por el experto.

Los componentes de dichos vectores, p. ej., replicones, genes de selección, potenciadores, promotores, secuencias de señalización y similares, se pueden obtener de fuentes comerciales o naturales, o sintetizarse con procedimientos conocidos para uso en dirigir la expresión y/o segregación del producto del ADN recombinante en un hospedante seleccionado. Otros vectores de expresión apropiados de los cuales se conocen numerosos tipos en la técnica para expresión de mamíferos, bacterias, insectos, levaduras y hongos también se pueden seleccionar para este propósito.

La presente invención también abarca una línea celular transfectada con un plásmido recombinante que contiene las secuencias codificantes de las proteínas de unión al antígeno de la presente invención. Las células hospedantes útiles para la clonación y otras manipulaciones de estos vectores de clonación también son convencionales. No obstante, las células de diversas cepas de *E. coli* se pueden usar para replicación de los vectores de clonación y otras etapas en la construcción de proteínas de unión al antígeno de la presente invención.

Las células o líneas celulares hospedantes adecuadas para la expresión de las proteínas de unión al antígeno de la invención incluyen células mamíferas tales como NS0, Sp2/0, CHO (p. ej., DG44), COS, HEK, una célula de fibroblasto (p. ej., 3T3) y células de mieloma, por ejemplo se puede expresar en una CHO o una célula de mieloma. Se pueden usar células humanas, permitiendo así que la molécula se modifique con patrones de glucosilación humanos. Alternativamente, se pueden emplear otras líneas de células eucariotas. La selección de células hospedantes mamíferas adecuadas y de métodos para transformación, cultivo, ampliación, cribado y producción y purificación de producto se conocen en la técnica. Ver, p. ej., Sambrook et al., citado anteriormente.

Las células bacterianas pueden resultar útiles como células hospedantes adecuadas para la expresión de los Fab recombinantes u otras realizaciones de la presente invención (ver, p. ej., Pluckthun, A., Immunol. Rev., 130:151-188 (1992)). No obstante, debido a la tendencia de las proteínas expresadas en células bacterianas de estar en forma no plegada o incorrectamente plegada o en una forma no glucosilada, cualquier Fab recombinante producido en una célula bacteriana debería cribarse para retención de la capacidad de unión al antígeno. Si la molécula expresada por la célula bacteriana se produjo en una forma correctamente plegada, esa célula bacteriana sería un hospedante deseable, o en realizaciones alternativas, la molécula puede expresarse en el hospedante bacteriano y luego replegarse subsiguientemente. Por ejemplo, varias cepas de *E. coli* utilizadas para expresión se conocen como células hospedantes en el campo de la biotecnología. Varias cepas de *B. subtilis*, *Streptomyces*, otros bacilos y similares pueden también emplearse en este método.

Si se desea, las cepas de células de levadura conocidas por los expertos en la técnica también están disponibles como células hospedantes, así también como células de insecto, p. ej., *Drosophila* y *Lepidoptera*, y sistemas de expresión vírica. Ver, p. ej., Miller et al., Genetic Engineering, 8:277-298, Plenum Press (1986) y referencias allí citadas.

Los métodos generales mediante los cuales se pueden construir los vectores, los métodos de transfección requeridos para producir las células hospedantes de la invención y los métodos de cultivo necesarios para producir la proteína de unión al antígeno de la invención a partir de dicha célula hospedante pueden ser todos técnicas convencionales. Típicamente, el método de cultivo de la presente invención es un método de cultivo libre de suero, usualmente con cultivo de células libre de suero en suspensión. Asimismo, una vez producidas, las proteínas de unión al antígeno de la invención se pueden purificar a partir de los contenidos del cultivo celular de acuerdo con procedimientos estándar de la técnica, como precipitación con sulfato de amonio, columna de afinidad, cromatografía en columna, electroforesis en gel y similares. Dichas técnicas están dentro del campo y no limitan la presente invención. Por ejemplo, la preparación de anticuerpos alterados se describe en los documentos WO

99/58679 y WO 96/16990.

Incluso otro método de expresión de las proteínas de unión al antígeno puede utilizar expresión en un animal transgénico, como se describe en la patente de EE. UU. núm. 4.873.316. Esto se refiere a un sistema de expresión que usa el promotor de caseína de un animal que cuando se incorpora en forma transgénica a un mamífero permite que la hembra produzca la proteína recombinante deseada en su leche.

En otro aspecto de la invención, se da a conocer un método para producir un anticuerpo de la invención, en donde el método comprende la etapa de cultivar una célula hospedante transformada o transfectada con un vector que codifica la cadena ligera y/o pesada del anticuerpo de la invención y recuperar el anticuerpo así producido.

De acuerdo con la presente invención, se da a conocer un método para producir una proteína de unión al antígeno de la presente invención, en donde el método comprende las etapas de;

- (a) proporcionar un primer vector que codifica una cadena pesada de la proteína de unión al antígeno;
- (b) proporcionar un segundo vector que codifica una cadena ligera de la proteína de unión al antígeno;
- (c) transformar una célula hospedante mamífera (p. ej., CHO) con dichos primero y segundo vectores;
- (d) cultivar la célula hospedante de la etapa (c) bajo condiciones favorables para la segregación de la proteína de unión al antígeno de dicha célula hospedante en dicho medio de cultivo;
- (e) recuperar la proteína de unión al antígeno segregada de la etapa (d).

Una vez expresada por el método deseado, la proteína de unión al antígeno se examina la actividad *in vitro* mediante el uso de un ensayo apropiado. Actualmente se emplean formatos de ensayo ELISA convencionales para evaluar la unión cualitativa y cuantitativa de la proteína de unión al antígeno a su diana. A su vez, se pueden utilizar también otros ensayos *in vitro* para verificar la eficacia de neutralización antes de estudios clínicos humanos subsiguientes que se realizan para evaluar la persistencia de la proteína de unión al antígeno en el cuerpo a pesar de los mecanismos usuales de aclaramiento.

La dosis y duración del tratamiento se refieren a la duración relativa de las moléculas de la presente invención en la circulación humana, y el experto en la técnica las puede ajustar dependiendo de la afección que se esté tratando y de la salud general del paciente. Se contempla que la dosificación repetida (p. ej., una vez por semana o una vez cada dos semanas) durante un período de tiempo extenso (p. ej., cuatro a seis meses) puede requerirse para lograr la eficacia terapéutica máxima.

El modo de administración del agente terapéutico de la invención puede ser cualquier ruta adecuada que administre el agente al hospedante. La proteína de unión al antígeno y las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para administración parenteral, es decir subcutánea, (s.c.), intratecal, intraperitoneal, intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.) o intranasal.

Los agentes terapéuticos de la invención se pueden preparar como composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de la proteína de unión al antígeno de la invención como ingrediente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En el agente profiláctico de la invención, una suspensión o disolución acuosa que contiene la proteína de unión al antígeno se puede tamponar a pH fisiológico, en una forma lista para inyección. Las composiciones para administración parenteral comúnmente comprenderán una disolución de la proteína de unión al antígeno de la invención o un cóctel de esta disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un vehículo acuoso. Se puede emplear una diversidad de vehículos acuosos, p. ej., disolución salina al 0,9%, glicina al 0,3% y similares. Estas disoluciones se pueden hacer estériles y en general libres de materia particulada. Estas disoluciones se pueden esterilizar por técnicas de esterilización conocidas convencionales (p. ej., filtración). Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximar las condiciones fisiológicas tales como ajuste de pH y agentes tampón, etc. La concentración de la proteína de unión al antígeno de la invención en dicha formulación puede variar ampliamente, es decir, de menos de aproximadamente 0,5%, habitualmente a o por lo menos aproximadamente 1% hasta tanto como 15 o 20% en peso y se seleccionará principalmente en función de volúmenes de fluido, viscosidades, etc., de acuerdo con el modo de administración particular seleccionado.

Por lo tanto, podría prepararse una composición farmacéutica de la invención para inyección intramuscular que contenga 1 ml de agua tamponada estéril y entre aproximadamente 1 ng y aproximadamente 100 mg, p. ej., aproximadamente 50 ng y aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 5 mg y aproximadamente 25 mg, de una proteína de unión al antígeno de la invención. De modo similar, podría prepararse una composición farmacéutica de la invención para infusión intravenosa que contenga aproximadamente 250 ml de disolución de Ringer estéril, y aproximadamente 1 a aproximadamente 30 o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de una proteína de unión al antígeno de la invención por ml de disolución de Ringer. Los métodos reales para preparar composiciones administrables por vía parenteral se conocen o serán obvios para los expertos en la técnica, y se describen en más detalles en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed., Mack Publishing Company, Easton,

Pensilvania. Para la preparación de formulación de proteínas de unión al antígeno administrables por vía intravenosa de la invención, ver Lasmar U y Parkins D "The formulation of Biopharmaceutical products", Pharma. Sci.Tech.today, página 129-137, Vol.3 (3 de abril de 2000), Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188, Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahern T.J., Manning M.C., Nueva York, NY: Plenum Press (1992), Akers, M.J. "Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J.Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300, Imamura, K et al "Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state", J Pharm Sci 92 (2003) 266-274, Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying", J Pharm. Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039, Johnson, R, "Mannitol-sucrose mixtures-versatile formulations for protein lyophilization", J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922. Ha, E Wang W, Wang Y.j. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability", J. Pharm Sci, 91, 2252-2264, (2002) cuyo contenido total se incorpora a la presente memoria por referencia y al que el lector se dirige específicamente.

En una realización, el agente terapéutico de la invención, cuando está en una preparación farmacéutica, está presente en formas de dosis unitaria. El experto en la técnica podrá determinar fácilmente la dosis terapéuticamente eficaz apropiada. Se pueden calcular las dosis adecuadas para los pacientes según su peso, por ejemplo las dosis adecuadas podrán oscilar entre 0,01 y 20 mg/kg, por ejemplo entre 0,1 y 20 mg/kg, por ejemplo entre 1 y 20 mg/kg, por ejemplo entre 10 y 20 mg/kg o por ejemplo entre 1 y 15 mg/kg, por ejemplo entre 10 y 15 mg/kg. Para tratar efectivamente las condiciones de uso en la presente invención en un ser humano, las dosis adecuadas podrán oscilar entre 0,01 y 1000 mg, por ejemplo entre 0,1 y 1000 mg, por ejemplo entre 0,1 y 500 mg, por ejemplo 500 mg, por ejemplo entre 0,1 y 100 mg, o entre 0,1 y 80 mg, o entre 0,1 y 60 mg, o entre 0,1 y 40 mg, o por ejemplo entre 1 y 100 mg, o entre 1 y 50 mg, de una proteína de unión al antígeno de la presente invención, que se puede administrar por vía parenteral, por ejemplo subcutánea, intravenosa o intramuscular. Dicha dosis puede, si es necesario, repetirse en intervalos de tiempo apropiados seleccionados según sea apropiado por un médico.

La proteína de unión al antígeno descrita en este documento se puede liofilizar para almacenamiento y reconstituirse en un vehículo adecuado antes del uso. Esta técnica ha demostrado ser eficaz con inmunoglobulinas convencionales, y se pueden emplear técnicas de liofilización y reconstitución conocidas en el campo.

Hay varios métodos conocidos en la técnica que se pueden usar para encontrar dominios de unión al epítipo de uso en la presente invención.

El término "biblioteca" se refiere a una mezcla de polipéptidos o ácidos nucleicos heterogéneos. La biblioteca está compuesta por miembros, cada uno de los cuales posee una secuencia de ácido nucleico o polipéptido individual. En este punto, "biblioteca" es sinónimo de "repertorio". Las diferencias de secuencias entre los miembros de la biblioteca son responsables de la diversidad presente en la biblioteca. La biblioteca puede adoptar la forma de una mezcla simple de polipéptidos o ácidos nucleicos, o puede adoptar la forma de organismos o células, por ejemplo bacterias, virus, células animales o vegetales y similares, transformados con una biblioteca de ácidos nucleicos. En un ejemplo, cada organismo o célula individual contiene solamente uno o un número limitado de miembros de la biblioteca. Ventajosamente, los ácidos nucleicos se incorporan en los vectores de expresión, con el fin de permitir la expresión de los polipéptidos codificados por los ácidos nucleicos. En un aspecto, por consiguiente, una biblioteca puede adoptar la forma de una población de organismos hospedantes, en donde cada organismo contiene una o más copias de un vector de expresión que contiene un solo miembro de la biblioteca en la forma de ácido nucleico que se puede expresar para producir su correspondiente miembro de polipéptido. Por lo tanto, la población de organismos hospedantes tiene el potencial de codificar un gran repertorio de diversos polipéptidos.

Un "marco universal" es una secuencia marco de anticuerpo sencillo correspondiente a las regiones de un anticuerpo conservadas en secuencia según lo definido por Kabat ("Sequences of Proteins of Immunological Interest", Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos) o correspondiente al repertorio de inmunoglobulina de la línea germinal humana o a la estructura definida por Chothia y Lesk, (1987) J. Mol. Biol. 196:910-917. Puede haber un solo marco o un conjunto de dichos marcos, que se descubrió permiten la derivación de prácticamente cualquier especificidad de unión, a través de la variación en las regiones hipervariables solas.

Las alineaciones y homología, similitud o identidad de las secuencias de nucleótidos y aminoácidos, tal como se definen en este documento, se preparan en una realización y se determinan usando el algoritmo BLAST 2 Sequences, usando parámetros por defecto (Tatusova, T. A. et al., FEMS Microbiol Lett, 174:187-188 (1999)).

El dominio(s) de unión al epítipo y los sitios de unión al antígeno pueden cada uno tener especificidad de unión hacia un ligando genérico o cualquier ligando diana deseado, tal como proteínas humanas o animales, incluidas citocinas, factores de crecimiento, receptores de citocinas, receptores de factores de crecimiento, enzimas (p. ej., proteasas), co-factores para enzimas, proteínas de unión al ADN, lípidos y carbohidratos. Las dianas adecuadas, incluidas citocinas, factores de crecimiento, receptores de citocinas, receptores de factores de crecimiento y otras proteínas incluyen, aunque sin limitarse a ello: ApoE, Apo-SAA, BDNF, Cardiotrofin-1, CEA, CD40, ligando CD40, CD56, CD38, CD138, EGF, receptor EGF, ENA-78, Eotaxina, Eotaxina-2, Exodus-2, FAP α , FGF-ácido, FGF-básico, factor de crecimiento de fibroblastos-10, ligando FLT3, Fractalquina (CX3C), GDNF, G-CSF, GM-CSF, GF- β 1, albúmina de suero humano, insulina, IFN- γ , IGF-I, IGF-II, IL-1 α , IL-1 β , receptor de IL-1, receptor de IL-1 tipo 1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (72 a.a.), IL-8 (77 a.a.), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 (IGIF), Inhibina α , Inhibina β , IP-10, factor de crecimiento de queratinocitos-2 (KGF-2), KGF, Leptina, LIF, Linfotactina, sustancia

inhibidora de mulleriana, factor inhibidor de colonias de monocitos, proteína atrayente de monocitos, M-CSF, c-fms, v-fmsMDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MCP-1 (MCAF), MCP-2, MCP-3, MCP-4, MDC (67 a.a.), MDC (69 a.a.), MIG, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 α , MIP-3 β , MIP-4, factor inhibidor de progenitores mieloides-1 (MIPF-1), NAP-2, Neurturina, factor de crecimiento nervioso, β -NGF, NT-3, NT-4, Oncostatina M, PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PF-4, RANTES, SDF1 α , SDF1 β , SCF, SCGF, factor de células madre (SCF), TARC, TGF- α , TGF- β , TGF- β 2, TGF- β 3, factor de necrosis tumoral (TNF), TNF- α , TNF- β , receptor de TNF I, receptor de TNF II, TNIL-1, TPO, VEGF, VEGF A, VEGF B, VEGF C, VEGF D, receptor de VEGF 1, receptor de VEGF 2, receptor de VEGF 3, GCP-2, GRO/MSA, GRO- β , GRO- γ , HCC1, 1-309, HER 1, HER 2, HER 3, HER 4, albúmina del suero, vWF, proteínas amiloides (p. ej., amiloide alfa), MMP12, PDK1, IgE y otras dianas descritas en este documento. Se ha de apreciar que esta lista no es en absoluto exhaustiva.

En algunas realizaciones, la unión es a una diana en tejido pulmonar, tal como una diana seleccionada del grupo que consiste en TNFR1, IL-1, IL-1R, IL-4, IL-4R, IL-5, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-8R, IL-9, IL-9R, IL-10, IL-12 IL-12R, IL-13, IL-13R α 1, IL-13R α 2, IL-15, IL-15R, IL-16, IL-17R, IL-17, IL-18, IL-18R, IL-23 IL-23R, IL-25, CD2, CD4, CD11a, CD23, CD25, CD27, CD28, CD30, CD40, CD40L, CD56, CD138, ALK5, EGFR, FcER1, TGF β , CCL2, CCL18, CEA, CR8, CTGF, CXCL12 (SDF-1), quimasa, FGF, Furina, Endotelina-1, Eotaxinas (p. ej., Eotaxina, Eotaxina-2, Eotaxina-3), GM-CSF, ICAM-1, ICOS, IgE, IFN α , I-309, integrinas, L-selectina, MIF, MIP4, MDC, MCP-1, MMPs, neutrófilo elastasa, osteopontina, OX-40, PARC, PD-1, RANTES, SCF, SDF-1, siglec8, TARC, TGF β , Trombina, Tim-1, TNF, TRANCE, Triptasa, VEGF, VLA-4, VCAM, α 4 β 7, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR8, alfavbeta6, alfavbeta8, cMET, CD8, vWF, proteínas amiloides (p. ej., amiloide alfa), MMP12, PDK1 y IgE.

Cuando se usa un sistema de presentación (p. ej., un sistema de presentación que enlace la función codificante de un ácido nucleico y características funcionales del péptido o polipéptido codificado por el ácido nucleico) en los métodos descritos en este documento, p. ej., en la selección de un dAb u otro dominio de unión al epítipo, será frecuentemente ventajoso ampliar o aumentar el número de copias de los ácidos nucleicos que codifican los péptidos o polipéptidos seleccionados. Esto proporciona una vía eficiente para obtener cantidades suficientes de ácidos nucleicos y/o péptidos o polipéptidos para tandas funcionales de selección, usando los métodos que se describen en este documento u otros métodos adecuados, o para preparar repertorios adicionales (p. ej., repertorios de maduración por afinidad). Por lo tanto, en algunas realizaciones, los métodos para seleccionar dominios de unión al epítipo comprenden el uso de un sistema de presentación (p. ej., que enlaza la función codificante de un ácido nucleico y las características funcionales del péptido o polipéptido codificado por el ácido nucleico, tal como presentación sobre fagos) y además comprenden ampliar o aumentar el número de copias de un ácido nucleico que codifica un péptido o polipéptido seleccionado. Los ácidos nucleicos se pueden ampliar utilizando cualquier método adecuado, como ampliación de fagos, crecimiento celular o reacción en cadena de la polimerasa.

En un ejemplo, los métodos emplean un sistema de presentación que enlaza la función codificante de un ácido nucleico y características físicas, químicas y/o funcionales del polipéptido codificado por el ácido nucleico. Dicho sistema de presentación puede comprender una pluralidad de paquetes genéticos replicables, como bacteriófago o células (bacterias). El sistema de presentación puede comprender una biblioteca, tal como una biblioteca de presentación sobre bacteriófagos. La presentación sobre de bacteriófagos es un ejemplo de un sistema de presentación.

Se ha descrito un número de sistemas de presentación sobre bacteriófagos adecuado (p. ej., sistemas de presentación monovalente y presentación multivalente). (Ver, p. ej., Griffiths et al., patente de EE. UU. núm. 6.555.313 B1 (incorporada a la presente memoria por referencia); Johnson et al., patente de EE. UU. núm. 5.733.743 (incorporada a la presente memoria por referencia); McCafferty et al., patente de EE. UU. núm. 5.969.108 (incorporada a la presente memoria por referencia); Mulligan-Kehoe, patente de EE. UU. núm. 5.702.892 (incorporada a la presente memoria por referencia); Winter, G. et al., Annu. Rev. Immunol. 12:433-455 (1994); Soumillion, P. et al., Appl. Biochem. Biotechnol. 47(2-3):175-189 (1994); Castagnoli, L. et al., Comb. Chem. High Throughput Screen, 4(2):121-133 (2001).) Los péptidos o polipéptidos exhibidos en un sistema de presentación de bacteriófagos se pueden exhibir en cualquier bacteriófago adecuado, tal como un fago filamentoso (p. ej., fd, M13, F1), un fago lítico (p. ej., T4, T7, lambda), o un fago de ARN (p. ej., MS2), por ejemplo.

En general, se produce o provee una biblioteca de fagos que exhibe un repertorio de péptidos o fagopolipéptidos, como proteínas de fusión con una proteína de recubrimiento de fagos adecuada (p. ej., proteína fd pIII). La proteína de fusión puede exhibir los péptidos o polipéptidos en el extremo de la proteína de recubrimiento de fago, o si se desea en una posición interna. Por ejemplo, el péptido o polipéptido puede estar presente en una posición que es amino-terminal al dominio 1 de pIII. (el dominio 1 de pIII también se denomina N1.) El polipéptido exhibido puede condensarse directamente a pIII (p. ej., término N del dominio 1 de pIII) o condensarse a pIII usando un enlazador. Si se desea, la fusión puede además comprender una etiqueta (p. ej., epítipo myc, etiqueta His). Las bibliotecas que comprenden un repertorio de péptidos o polipéptidos que se exhiben como proteínas de fusión con una proteína de recubrimiento de fago se pueden producir usando cualquier método adecuado, como introduciendo una biblioteca de vectores de fago o vectores de fagémido que codifica los péptidos o polipéptidos en una bacteria hospedante adecuada, y cultivando las bacterias resultantes para producir fago (p. ej., usando un fago cooperador o complementando el plásmido, si se desea). La biblioteca de fago se puede recuperar del cultivo utilizando cualquier método adecuado, como precipitación y centrifugación.

El sistema de presentación puede comprender un repertorio de péptidos o polipéptidos que contenga cualquier cantidad deseada de diversidad. Por ejemplo, el repertorio puede contener péptidos o polipéptidos que tienen secuencias de aminoácidos que corresponden a los polipéptidos naturales expresados por un organismo, grupo de organismos, tejido deseado o tipo de célula deseado, o puede contener péptidos o polipéptidos que tienen secuencias de aminoácidos aleatorias o aleatorizadas. Si se desea, los polipéptidos pueden compartir un núcleo o andamio común. Por ejemplo, todos los polipéptidos en el repertorio o la biblioteca se pueden basar en un andamio seleccionado de proteína A, proteína L, proteína G, un dominio de fibronectina, una anticalina, CTLA4, una enzima deseada (p. ej., una polimerasa, una celulasas), o un polipéptido de la superfamilia de inmunoglobulina, tal como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo (p. ej., un dominio variable de anticuerpo). Los polipéptidos en dicho repertorio o biblioteca pueden comprender regiones definidas de secuencias de aminoácidos aleatorias o aleatorizadas y regiones de secuencias de aminoácidos comunes. En determinadas realizaciones todos o prácticamente todos los polipéptidos de un repertorio son de un tipo deseado, tal como una enzima deseada (p. ej., una polimerasa) o un fragmento de unión al antígeno deseado de un anticuerpo (p. ej., V_H humano o V_L humano). En algunas realizaciones, el sistema de presentación de polipéptidos comprende un repertorio de polipéptidos en donde cada polipéptido comprende un dominio variable de anticuerpo. Por ejemplo, cada polipéptido en el repertorio puede contener un V_H, un V_L o un Fv (p. ej., un Fv de cadena sencilla).

La diversidad de secuencias de aminoácidos se puede introducir en cualquier región deseada de un péptido o polipéptido, o de un andamio, usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, la diversidad de las secuencias de aminoácidos se puede introducir en una región diana, tal como una región determinante de complementariedad de un dominio variable de anticuerpo o dominio hidrófobo, preparando una biblioteca de ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos diversificados usando cualquier método de mutagénesis adecuado (p. ej., PCR de baja fidelidad, mutagénesis dirigida al sitio o mediada por oligonucleótidos, diversificación usando codones NNK) o cualquier otro método adecuado. Si se desea, una región de un polipéptido que se ha de diversificar se puede aleatorizar. El tamaño de los polipéptidos que componen el repertorio es en gran medida una cuestión de elección y no se requiere un tamaño de polipéptidos uniforme. Los polipéptidos del repertorio pueden tener por lo menos estructura terciaria (forman por lo menos un dominio).

Selección/Aislamiento/Recuperación

Un dominio de unión al epítipo o una población de dominio se puede seleccionar, aislar y/o recuperar de un repertorio o biblioteca (p. ej., en un sistema de presentación) usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, un dominio se selecciona o aísla en base a una característica seleccionable (p. ej., característica física, característica química, característica funcional). Las características funcionales seleccionables adecuadas incluyen actividades biológicas de los péptidos o polipéptidos en el repertorio, por ejemplo, unión a un ligando genérico (p. ej., un superantígeno), unión a un ligando diana (p. ej., un antígeno, un epítipo, un sustrato), unión a un anticuerpo (p. ej., a través de un epítipo expresado en un péptido o polipéptido) y actividad catalítica. (Ver, p. ej., Tomlinson et al., WO 99/20749; WO 01/57065; WO 99/58655.)

En algunas realizaciones, el péptido o polipéptido resistente a proteasa se selecciona y/o aísla de una biblioteca o repertorio de péptidos o polipéptidos en donde prácticamente todos los dominios comparten una característica seleccionable común. Por ejemplo, el dominio se puede seleccionar de una biblioteca o repertorio en donde prácticamente todos los dominios se unen a un ligando genérico común, se unen a un ligando diana común, se unen (o son unidos por) un anticuerpo común, o poseen una actividad catalítica común. Este tipo de selección es particularmente útil para preparar un repertorio de dominios que se basen en un péptido o polipéptido parental que tenga una actividad biológica deseada, por ejemplo, cuando se efectúa maduración por afinidad de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina. La selección basada en la unión a un ligando genérico común puede producir un conjunto de dominios que contiene todos o prácticamente todos los dominios que eran componentes de la biblioteca o el repertorio original. Por ejemplo, los dominios que se unen a un ligando diana o a un ligando genérico, tal como proteína A, proteína L o un anticuerpo, se pueden seleccionar, aislar y/o recuperar por adsorción o usando una matriz de afinidad adecuada. La adsorción se puede efectuar añadiendo una disolución de un ligando (p. ej., ligando genérico, ligando diana) a un recipiente adecuado (p. ej., tubo, placa de petri) y permitiendo que el ligando se deposite o recubre en las paredes del recipiente. El exceso del ligando se puede lavar, y los dominios se pueden añadir al recipiente, y el recipiente se puede mantener bajo condiciones adecuadas para que los péptidos o polipéptidos se unan al ligando inmovilizado. Los dominios no ligados se pueden eliminar y los dominios ligados se pueden recuperar usando cualquier método adecuado, como raspado o reducción del pH, por ejemplo.

Las matrices de afinidad de ligandos adecuadas en general contienen un soporte sólido o perla (p. ej., agarosa) al cual se le sujeta un ligando en forma covalente o no covalente. La matriz de afinidad se puede combinar con péptidos o polipéptidos (p. ej., un repertorio que se ha incubado con proteasa) usando un procedimiento de lotes, un procedimiento de columna o cualquier otro procedimiento adecuado bajo condiciones adecuadas para unión de dominios al ligando en la matriz. Los dominios que no se unen en la matriz de afinidad se pueden eliminar y los dominios unidos se pueden eluir y recuperar usando cualquier método adecuado, tal como elución con un tampón de pH inferior, con un agente desnaturalizante suave (p. ej., urea), o con un péptido o dominio que compite para la unión al ligando. En un ejemplo, un ligando diana biotinilado se combina con un repertorio bajo condiciones adecuadas para que los dominios en el repertorio se unan al ligando diana. Los dominios diana se recuperan usando avidina o estreptavidina inmovilizada (p. ej., en una perla).

En algunas realizaciones, el ligando genérico o diana es un anticuerpo o su fragmento de unión al antígeno. Los anticuerpos o sus fragmentos de unión al antígeno que se unen a rasgos estructurales de péptidos o polipéptidos que se conservan en los péptidos o polipéptidos de una biblioteca o repertorio son particularmente útiles como ligandos genéricos. Los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno adecuados para uso como ligandos para aislar, seleccionar y/o recuperar péptidos o polipéptidos resistentes a proteasa pueden ser monoclonales o policlonales y se pueden preparar usando cualquier método adecuado.

Bibliotecas/repertorios

Las bibliotecas que codifican y/o contienen dominios de unión a proteasa se pueden preparar u obtener empleando cualquier método adecuado. Se puede diseñar una biblioteca que codifique dominios basados en un dominio o andamiaje de interés (p. ej., un dominio seleccionado de una biblioteca) o se pueden seleccionar de otra biblioteca, utilizando los métodos descritos en este documento. Por ejemplo, una biblioteca enriquecida en dominios se puede preparar usando un sistema de presentación de polipéptidos adecuado.

Las bibliotecas que codifican un repertorio de un tipo de dominio deseado pueden producirse fácilmente usando cualquier método adecuado. Por ejemplo, se puede obtener una secuencia de ácido nucleico que codifica un tipo deseado de polipéptido (p. ej., un dominio variable de inmunoglobulina) y se puede preparar una colección de ácidos nucleicos que contiene una o más mutaciones, por ejemplo ampliando el ácido nucleico usando un sistema de reacción de la polimerasa en cadena (PCR) propenso a error (PCR), por mutagénesis química (Deng et al., *J. Biol. Chem.*, 269:9533 (1994)) o usando cepas de mutadores bacterianos (Low et al., *J. Mol. Biol.*, 260:359 (1996)).

En otras realizaciones, se pueden dirigir regiones particulares del ácido nucleico para diversificación. Los métodos para mutar las posiciones seleccionadas se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, el uso de oligonucleótidos mal apareados u oligonucleótidos degenerados, con o sin el uso de PCR. Por ejemplo, se han creado bibliotecas de anticuerpos sintéticos dirigiendo mutaciones a los bucles de unión al antígeno. Las regiones de anticuerpo H3 y L3 aleatorias o semialeatorias se han anexo a los segmentos del gen V de inmunoglobulina de línea germinal para producir bibliotecas con regiones marco no mutadas (Hoogenboom y Winter (1992) supra; Nissim et al. (1994) supra; Griffiths et al. (1994) supra; DeKruif et al. (1995) supra). Dicha diversificación se ha extendido para incluir algunos o todos los demás bucles de unión al antígeno (Cramer et al. (1996) *Nature Med.*, 2:100; Riechmann et al. (1995) *Bio/Technology*, 13:475; Morphosys, WO 97/08320, supra). En otras realizaciones, se pueden dirigir regiones particulares del ácido nucleico para diversificación, por ejemplo, mediante una estrategia de PCR en dos etapas que emplea el producto de la primera reacción PCR como un "mega-cebador." (Ver, p. ej., Landt, O. et al., *Gene* 96:125-128 (1990).) La diversificación dirigida también se puede llevar a cabo, por ejemplo, por SOE PCR. (Ver, p. ej., Horton, R.M. et al., *Gene* 77:61-68 (1989).)

La diversidad de secuencias en posiciones seleccionadas se puede lograr alterando la secuencia codificante que especifica la secuencia del polipéptido tal que un número de posibles aminoácidos (p. ej., los 20 o a un subconjunto de estos) se puede incorporar en esa posición. Usando la nomenclatura IUPAC, el codón más versátil es NNK, que codifica todos los aminoácidos además del codón finalizador TAG. El codón NNK se puede usar para introducir la diversidad requerida. Otros codones que lograrán los mismos fines también pueden ser útiles, incluidos el codón NNN, que conduce a la producción de los codones finalizadores adicionales TGA y TAA. Dicho planteamiento dirigido puede permitir el espacio de secuencia total en un área diana a explorar.

Algunas bibliotecas comprenden dominios que son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas (p. ej., anticuerpos o sus porciones). Por ejemplo, las bibliotecas pueden comprender dominios que tienen una conformación de cadena principal conocida. (Ver, p. ej., Tomlinson et al., WO 99/20749). Las bibliotecas se pueden preparar en un plásmido o vector adecuado. Tal como se usa en la presente memoria, vector se refiere a un elemento discreto que se usa para introducir ADN heterólogo en las células para su expresión y/o replicación. Se puede utilizar cualquier vector adecuado, incluidos plásmidos (p. ej., plásmidos bacterianos), vectores víricos o bacteriófagos, cromosomas artificiales y vectores episomales. Dichos vectores se pueden usar para clonación y mutagénesis simple, o un vector de expresión se puede usar para promover la expresión de la biblioteca. Los vectores y plásmidos usualmente contienen uno o más sitios de clonación (p. ej., un polienlazador), un origen de replicación y por lo menos un gen marcador seleccionable. Los vectores de expresión pueden además contener elementos para promover la transcripción y traducción de un polipéptido, tal como un elemento potenciador, promotor, señal de terminación de transcripción, secuencias de señalización y similares. Estos elementos se pueden disponer en un modo tal de estar operativamente unidos a una inserción clonada que codifica un polipéptido, tal que el polipéptido se exprese y produzca cuando dicho vector de expresión se mantenga bajo condiciones adecuadas para expresión (p. ej., en una célula hospedante adecuada).

Los vectores de clonación y expresión en general contienen secuencias de ácido nucleico que permiten que el vector se replique en una o más células hospedantes seleccionadas. Típicamente en vectores de clonación, esta secuencia es una que permite que el vector se replique independientemente del ADN cromosómico hospedante e incluye orígenes de replicación o secuencias de replicación en forma autónoma. Dichas secuencias se conocen por variedad de bacterias, levaduras y virus. El origen de replicación del plásmido pBR322 es adecuado para la mayoría de las bacterias gramnegativas, el origen del plásmido de 2 micrómetros es adecuado para levadura, y varios orígenes víricos (p. ej., SV40, adenovirus) son útiles para vectores de clonación en células mamíferas. En general, el

origen de replicación no es necesario para vectores de expresión mamífera, a menos que se usen en células mamíferas para replicar altos niveles de ADN, tal como células COS.

Los vectores de clonación o expresión pueden contener un gen de selección también denominado marcador seleccionable. Dichos genes marcadores codifican una proteína necesaria para la supervivencia o el crecimiento de células hospedantes transformadas en un medio de cultivo selectivo. Las células hospedantes no transformadas con el vector que contienen el gen de selección por lo tanto no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que confieren resistencia a antibióticos y otras toxinas, p. ej., ampicilina, neomicina, metotrexato o tetraciclina, deficiencias auxotróficas del complemento o suministro de nutrientes críticos no disponibles en medio de desarrollo.

Los vectores de expresión adecuados pueden contener un número de componentes, por ejemplo, un origen de replicación, un gen marcador seleccionable, uno o más elementos de control de expresión, tal como un elemento de control de transcripción (p. ej., promotor, potenciador, terminador) y/o una o más señales de traducción, una secuencia de señalización o secuencia líder, y similares. Los elementos de control de expresión y una secuencia de señalización o líder, si están presentes, pueden ser provistos por el vector u otra fuente. Por ejemplo, las secuencias de control de transcripción y/o traducción de un ácido nucleico clonado que codifica una cadena de anticuerpo se pueden usar para dirigir la expresión.

Se puede proveer un promotor para expresión en una célula hospedante deseada. Los promotores pueden ser constitutivos o inducibles. Por ejemplo, un promotor puede estar operativamente unido a un ácido nucleico que codifica un anticuerpo, cadena de anticuerpo o su porción, de forma tal que dirige la transcripción del ácido nucleico. Existe una variedad de hospedantes de promotores adecuados para procariotas (p. ej., los sistemas promotores de β -lactamasa y lactosa, el sistema promotor de fosfatasa alcalina, triptófano (trp), los promotores lac, tac, T3, T7 para *E. coli*) y eucariotas (p. ej., el promotor 40 temprano o tardío del virus simio, el promotor de repetición terminal larga del sarcoma virus, el promotor del citomegalovirus, promotor tardío de adenovirus, promotor EG-1^a).

Además, los vectores de expresión típicamente comprenden un marcador seleccionable para selección de células hospedantes que portan el vector, y, en el caso de un vector de expresión replicable, un origen de replicación. Los genes que codifican productos que confieren resistencia a antibióticos o fármacos son marcadores seleccionables comunes y se pueden usar en procariotas (p. ej., gen de β -lactamasa (resistencia a ampicilina), gen *Tet* para resistencia a tetraciclina) y células eucariotas (p. ej., neomicina (G418 o genética), gpt (ácido micofenólico), ampicilina o genes de resistencia a higromicina). Los genes marcadores de dihidrofolato reductasa permiten la selección con metotrexato en una diversidad de hospedantes. Los genes que codifican el producto génico de marcadores auxotróficos del hospedante (p. ej., *LEU2*, *URA3*, *HIS3*) a menudo se utilizan como marcadores seleccionables en levadura. También se contempla el uso de vectores víricos (p. ej., baculovirus) o de fago, y vectores que son capaces de integrarse en el genoma de la célula hospedante, como los vectores retrovíricos.

Están disponibles los vectores de expresión adecuados para expresión en células procariotas (p. ej., células bacterianas tales como *E. coli*) o mamíferas e incluyen, por ejemplo, un vector pET (p. ej., pET-12a, pET-36, pET-37, pET-39, pET-40, Novagen y otros), un vector de fago (p. ej., pCANTAB 5 E, Pharmacia), pRIT2T (vector de fusión de Proteína A, Pharmacia), pCDM8, pCDNA1.1/amp, pCDNA3.1, pRc/RSV, pEF-1 (Invitrogen, Carlsbad, CA), pCMV-SCRIPT, pFB, pSG5, pXT1 (Stratagene, La Jolla, CA), pCDEF3 (Goldman, L.A., et al., Biotechniques, 21:1013-1015 (1996)), pSVSPORT (GibcoBRL, Rockville, MD), pEF-Bos (Mizushima, S., et al., Nucleic Acids Res., 18:5322 (1990)) y similares. Los vectores de expresión que son adecuados para uso en distintos hospedantes de expresión, tales como células procariotas (*E. coli*), células de insecto (células *Drosophila* Schnieder S2, Sf9), levadura (*P. methanolicus*, *P. pastoris*, *S. cerevisiae*) y células mamíferas (p. ej., células COS).

Algunos ejemplos de vectores son vectores de expresión que permiten la expresión de una secuencia nucleotídica correspondiente a un miembro de la biblioteca de polipéptidos. Por lo tanto, la selección con ligandos genéricos y/o diana se puede efectuar por propagación separada y expresión de un solo clon que expresa el miembro de la biblioteca de polipéptidos. Como se describió anteriormente, un sistema de presentación de selección particular es una presentación sobre bacteriófagos. Por ende, se pueden usar vectores de fago o fagémido, por ejemplo los vectores pueden ser vectores de fagémidos que tienen un origen de replicación de *E. coli* (para replicación bicatenaria) y también un origen de replicación de fago (para producción de ADN monocatenario). La manipulación y expresión de dichos vectores se conoce en la técnica (Hoogenboom y Winter (1992) supra; Nissim et al. (1994) supra). En síntesis, el vector puede contener un gen de β -lactamasa para conferir selectividad en el fagémido y un promotor lac en dirección 5' de un cassette de expresión que puede contener una secuencia líder adecuada, un sitio de clonación múltiple, una o más etiquetas de péptidos, uno o más codones finalizadores TAG y la proteína del fago pIII. Por consiguiente, con el uso de diversas cepas supresoras y no supresoras de *E. coli* y con la adición de glucosa, iso-propil tio- β -D-galactósido (IPTG) o un fago cooperador, tal como VCS M13, el vector es capaz de replicarse como un plásmido sin expresión, de producir grandes cantidades del miembro de la biblioteca de polipéptidos solamente o de producir fago, algunos de los cuales contienen por lo menos una copia de la fusión polipéptido-pIII en su superficie.

Los dominios variables de anticuerpos pueden comprender un sitio de unión al ligando diana y/o un sitio de unión al ligando genérico. En ciertas realizaciones, el sitio de unión al ligando genérico es un sitio de unión para un

superantígeno, tal como proteína A, proteína L o proteína G. Los dominios variables se pueden basar en cualquier dominio variable deseado, por ejemplo un V_H humano (p. ej., V_H 1a, V_H 1b, V_H 2, V_H 3, V_H 4, V_H 5, V_H 6), un V_L humano (p. ej., V_L I, V_L II, V_L III, V_L IV, V_L V, V_L VI o V_k 1) o un V_k humano (p. ej., V_k 2, V_k 3, V_k 4, V_k 5, V_k 6, V_k 7, V_k 8, V_k 9 o V_k 10).

- 5 Incluso otra categoría de técnicas implica la selección de repertorios en compartimientos artificiales, lo que permite el enlace de un gen con su producto génico. Por ejemplo, un sistema de selección en donde los ácidos nucleicos que codifican los productos génicos deseables se pueden seleccionar en microcápsulas formadas por emulsiones agua en aceite se describe en los documentos WO99/02671, WO00/40712 y Tawfik & Griffiths (1998) *Nature Biotechnol* 16(7), 652-6. Los elementos genéticos que codifican un producto génico que tiene una actividad deseada se compartimentan en microcápsulas y luego se transcriben y/o traducen para producir sus respectivos productos génicos (ARN o proteína) dentro de las microcápsulas. Los elementos genéticos que producen productos génicos que tienen actividad deseada se clasifican en forma subsiguiente. Este planteamiento selecciona productos génicos de interés detectando la actividad deseada por una diversidad de medios.

Caracterización de los dominios de unión al epítipo.

- 15 La unión de un dominio a su antígeno o epítipo específico se puede ensayar por métodos que serán familiares para aquellos con experiencia en la técnica e incluyen ELISA. En un ejemplo, la unión se ensaya usando ELISA de fago monoclonal.

El ensayo ELISA de fagos se puede realizar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado: a continuación se expone un protocolo ilustrativo.

- 20 La población del fago producido en cada tanda de selección se puede estudiar para unión con ELISA al antígeno o epítipo seleccionado, a fin de identificar anticuerpos de fagos "policlonales". El fago de colonias bacterianas infectadas individuales de estas poblaciones se puede ensayar por ELISA para identificar anticuerpos de fagos "monoclonales". También es conveniente ensayar fragmentos de anticuerpo solubles para unión a antígeno o epítipo, y esto puede efectuarse por ELISA usando reactivos, por ejemplo, contra una etiqueta C- o N-terminal (ver por ejemplo Winter et al. (1994) *Ann. Rev. Immunology* 12, 433-55 y referencias allí citadas).

La diversidad de los anticuerpos monoclonales de fagos seleccionados puede también evaluarse por electroforesis en gel de productos PCR (Marks *et al.* 1991, *supra*; Nissim *et al.* 1994 *supra*), sondaje (Tomlinson et al., 1992) *J. Mol. Biol.* 227, 776) o secuenciación del vector ADN.

E. Estructura de los dAb

- 30 En el caso de los dAb se seleccionan de repertorios de genes de V seleccionados por ejemplo usando tecnología de presentación sobre fagos como se describe en este documento, entonces estos dominios variables comprenden una región marco universal, de forma tal que pueden ser reconocidos por un ligando genérico específico como se define en este documento. El uso de marcos universales, ligandos genéricos y similares se describe en el documento WO99/20749.
- 35 Si se usan repertorios de genes V, la variación en la secuencia de polipéptidos se puede localizar dentro de los bucles estructurales de los dominios variables. Las secuencias de polipéptidos de cualquiera de los dominios variables se pueden alterar por transposición de ADN o por mutación con el fin de potenciar la interacción de cada dominio variable con su par complementario. La transposición de ADN se conoce en la técnica y es descrita, por ejemplo, por Stemmer, 1994, *Nature* 370: 389-391 y en la patente de EE. UU. núm. 6.297.053, ambos documentos se incorporan a la presente invención por referencia. El experto en la técnica conoce otros métodos de mutagénesis.

Andamios para uso en la construcción de dAb

i. Selección de la conformación de la cadena principal

- Los miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas comparten todos un pliegue similar para su cadena de polipéptidos. Por ejemplo, aunque los anticuerpos son altamente diversos en términos de su secuencia primaria, la comparación de secuencias y estructuras cristalográficas ha revelado que, contrariamente a lo esperado, cinco de los seis bucles de unión al antígeno de los anticuerpos (H1, H2, L1, L2, L3) adoptan un número limitado de conformaciones de la cadena principal, o estructuras canónicas (Chothia y Lesk (1987) *J. Mol. Biol.*, 196: 901; Chothia et al. (1989) *Nature*, 342: 877). El análisis de las longitudes de los bucles y los residuos clave ha permitido entonces pronosticar las conformaciones de las cadenas principales de H1, H2, L1, L2 y L3 halladas en la mayoría de los anticuerpos humanos (Chothia et al. (1992) *J. Mol. Biol.*, 227: 799; Tomlinson et al. (1995) *EMBO J.*, 14: 4628; Williams et al. (1996) *J. Mol. Biol.*, 264: 220). Si bien la región H3 es mucho más diversa en términos de secuencia, longitud y estructura (debido al uso de segmentos D), también forma un número limitado de conformaciones de la cadena principal para longitudes de bucle cortas que dependen de la longitud y la presencia de residuos particulares, o tipos de residuos, en posiciones clave en el bucle y el marco del anticuerpo (Martin et al. (1996) *J. Mol. Biol.*, 263: 800; Shirai et al. (1996) *FEBS Letters*, 399: 1).

Los dAb ventajosamente se ensamblan de bibliotecas de dominios, como bibliotecas de dominios V_H y/o bibliotecas de dominios V_L . En un aspecto, se diseñan bibliotecas de dominios en las cuales se han escogido ciertas longitudes de bucles y residuos clave para asegurar que se conozca la conformación de la cadena principal de los miembros. Ventajosamente, estas son conformaciones reales de las moléculas de la superfamilia de inmunoglobulinas se hallan en la naturaleza, para minimizar las probabilidades de que no sean funcionales, como se analizó anteriormente. Los segmentos del gen V de la línea germinal sirven como un marco básico adecuado para construir bibliotecas de receptores de células T o anticuerpos; otras secuencias son también útiles. Pueden ocurrir variaciones a baja frecuencia, de modo tal que un pequeño número de miembros funcionales puede poseer una conformación de la cadena principal alterada, que no afecta su función.

La teoría de la estructura canónica es también útil para evaluar el número de conformaciones diferentes de la cadena principal codificado por ligandos, para pronosticar la conformación de la cadena principal en base a las secuencias de ligandos y para elegir residuos para diversificación que no afecten la estructura canónica. Se sabe que en el dominio V_K humano, el bucle L1 puede adoptar una de cuatro estructuras canónicas, el bucle L2 tiene una estructura canónica simple y ese 90% de dominios V_K humanos adoptan una de cuatro o cinco estructuras canónicas para el bucle L3 (Tomlinson *et al.* (1995) *supra*); por lo tanto, en el dominio V_K solo, diferentes estructuras canónicas pueden combinarse para crear un intervalo de conformaciones diferentes de la cadena principal. Dado que el dominio V_L codifica un intervalo diferente de estructuras canónicas para los bucles L1, L2 y L3 y que los dominios V_K y V_L pueden aparearse con cualquier dominio V_H que puede codificar varias estructuras canónicas para los bucles H1 y H2, el número de combinaciones de estructuras canónicas para estos cinco bucles es muy grande. Esto implica que la generación de diversidad en la conformación de la cadena principal puede ser esencial para la producción de un amplio intervalo de especificidades de unión. No obstante, se ha descubierto que construyendo una biblioteca de anticuerpos basada en una sola conformación conocida de la cadena principal, contrariamente a lo esperado, no se requiere la diversidad en la conformación de la cadena principal para generar diversidad suficiente para seleccionar prácticamente todos los antígenos. Incluso más sorprendentemente, la conformación individual de la cadena principal no necesita ser una estructura de consenso – una sola conformación natural se puede usar como base para toda la biblioteca. En consecuencia, en un aspecto particular, el dAb posee una única conformación conocida de la cadena principal.

La conformación de la cadena principal única que se escoge puede ser común entre las moléculas de la superfamilia de inmunoglobulinas en cuestión. Una conformación es común cuando se observa que un número significativo de moléculas naturales la adoptan. Por consiguiente, en un aspecto, la aparición natural de las distintas conformaciones de la cadena principal para cada bucle de unión de un dominio de inmunoglobulina se considera por separado y luego se elige un dominio variable natural que posee la combinación deseada de las conformaciones de la cadena principal para los distintos bucles. Si ninguno está disponible, se puede escoger el equivalente más próximo. La combinación deseada de conformaciones de la cadena principal para los distintos bucles se puede crear seleccionando los segmentos del gen de la línea germinal que codifican las conformaciones de la cadena principal deseadas. En un ejemplo, los segmentos génicos de la línea germinal seleccionados se expresan frecuentemente en la naturaleza, y en particular pueden ser los más frecuentemente expresados de todos los segmentos génicos de la línea germinal natural.

En el diseño de bibliotecas, la incidencia de las distintas conformaciones de la cadena principal para cada uno de los seis bucles de unión al antígeno se puede considerar por separado. Para H1, H2, L1, L2 y L3, se elige una conformación determinada adoptada por entre 20% y 100% de los bucles de unión al antígeno de moléculas naturales. Típicamente, su incidencia observada está encima de 35% (es decir, entre 35% y 100%) e, idealmente, encima de 50% o incluso encima de 65%. Dado que la gran mayoría de los bucles H3 no tienen estructuras canónicas, es preferible seleccionar la conformación de la cadena principal que es común entre esos bucles que no exhiben estructuras canónicas. Para cada uno de los bucles, se selecciona por lo tanto la conformación que se observa con más frecuencia en el repertorio natural. En anticuerpos humanos, las estructuras canónicas (CS) más populares para cada bucle son las siguientes: H1 - CS 1 (79% del repertorio expresado), H2 - CS 3 (46%), L1 - CS 2 of V_{K00} (39%), L2 - CS 1 (100%), L3 - CS 1 de V_{K00} (36%) (el cálculo supone una relación $\kappa:\lambda$ de 70:30, Hood *et al.* (1967) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 48: 133). Para bucles H3 que tienen estructuras canónicas, una longitud CDR3 (Kabat *et al.* (1991) Sequences of proteins of immunological interest, Departamento de Salud y Servicios Humanos) de siete residuos con un puente de sal del residuo 94 al residuo 101 parece ser la más común. Hay por lo menos 16 secuencias de anticuerpos humanos en la biblioteca de datos EMBL con la longitud de H3 requerida y los residuos clave para formar esta conformación y por lo menos dos estructuras cristalográficas en el banco de datos de la proteína que se pueden usar como base para el modelado de anticuerpos (2cgr y 1tet). Los segmentos génicos de la línea germinal más frecuentemente expresados en esta combinación de estructuras canónicas son el segmento V_H 3-23 (DP-47), el segmento J_H JH4b, el segmento V_K O2/O12 (DPK9) y el segmento J_K Jk1. V_H DP45 y DP38 son también adecuados. Estos segmentos pueden por lo tanto usarse en combinación como base para construir una biblioteca con la conformación de una sola cadena principal deseada.

Alternativamente, en lugar de elegir la conformación de una sola cadena principal en base a la aparición natural de distintas conformaciones de la cadena principal para cada uno de los bucles de unión en aislamiento, la aparición natural de combinaciones de conformaciones para la cadena principal se usa como base para elegir la conformación única de la cadena principal. En el caso de anticuerpos, por ejemplo, se puede determinar la aparición natural de combinaciones de estructuras canónicas para cualquiera de dos, tres, cuatro, cinco o los seis bucles de unión al

antígeno. Aquí, la conformación elegida puede ser común en anticuerpos naturales y se puede observar más frecuentemente en el repertorio natural. Por lo tanto, en anticuerpos humanos, por ejemplo, cuando se consideran las combinaciones naturales de los cinco bucles de unión al antígeno, H1, H2, L1, L2 y L3, se determina la combinación más frecuente de estructuras canónicas y luego se combina con la conformación más popular para el bucle H3, como fundamento para escoger la conformación única de la cadena principal.

Diversificación de la secuencia canónica

Habiendo seleccionado varias conformaciones conocidas de la cadena principal o una sola conformación conocida de la cadena principal, se pueden construir dAb variando el sitio de unión de la molécula con el fin de generar un repertorio con diversidad estructural y/o funcional. Esto significa que se generan variantes que poseen suficiente diversidad en su estructura y/o en su función para que sean capaces de proporcionar una gama de actividades.

La diversidad deseada típicamente se genera variando la molécula seleccionada en una o más posiciones. Las posiciones que se han de cambiar se pueden escoger al azar o se pueden seleccionar. La variación puede entonces lograrse por aleatorización, durante la cual el aminoácido residente se reemplaza por cualquier aminoácido o su análogo, natural o sintético, produciendo un número muy grande de variantes o reemplazando el aminoácido residente con uno o más de un subconjunto definido de aminoácidos, produciendo un número más limitado de variantes.

Se han descrito varios métodos para introducir dicha diversidad. PCR propensa a error (Hawkins et al. (1992) J. Mol. Biol., 226: 889), mutagénesis química (Deng et al. (1994) J. Biol. Chem., 269: 9533) o cepas de mutación bacteriana (Low et al. (1996) J. Mol. Biol., 260: 359) se pueden usar para introducir mutaciones aleatorias en los genes que codifican la molécula. Los métodos para mutar posiciones seleccionadas también se conocen en la técnica e incluyen el uso de oligonucleótidos mal apareados u oligonucleótidos degenerados, con o sin el uso de PCR. Por ejemplo, se han creado varias bibliotecas de anticuerpos sintéticos dirigiendo mutaciones a los bucles de unión al antígeno. La región H3 de un Fab de unión al toxoide del tétano humano Fab se ha aleatorizado para crear una gama de nuevas especificidades de unión (Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 89: 4457). Las regiones aleatorias o semi-aleatorias H3 y L3 se han anexado a los segmentos del gen V de la línea germinal para producir grandes bibliotecas de regiones marco no mutadas (Hoogenboom & Winter (1992) J. Mol. Biol., 227: 381; Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. EE. U.U., 89: 4457; Nissim et al. (1994) EMBO J., 13: 692; Griffiths et al. (1994) EMBO J., 13: 3245; De Kruijff et al. (1995) J. Mol. Biol., 248: 97). Dicha diversificación se ha extendido para incluir todo o parte de todos los otros bucles de unión al antígeno (Cramer et al. (1996) Nature Med., 2: 100; Riechmann et al. (1995) Bio/Technology, 13: 475; Morphosys, WO97/08320, supra).

Dado que la aleatorización de los bucles posee el potencial de crear aproximadamente más de 10^{15} estructuras para H3 solo y de modo similar un gran número de variantes para los otros cinco bucles, no es factible usar la tecnología de transformación actual o incluso usar los sistemas libres de células para producir una biblioteca que represente todas las combinaciones posibles. Por ejemplo, en una de las más grandes bibliotecas construidas hasta la fecha, se generaron 6×10^{10} anticuerpos distintos, lo cual representa solamente una fracción de la diversidad potencial de una biblioteca de este diseño (Griffiths et al. (1994) supra).

En una realización, se diversifican solamente aquellos residuos que están directamente implicados en crear o modificar la función deseada de la molécula. Para muchas moléculas, la función se unirá a una diana y por lo tanto la diversidad deberá concentrarse en el sitio de unión a la diana, evitando así cambiar residuos que son cruciales para todo el empaquetado de la molécula o para mantener la conformación elegida de la cadena principal.

En un aspecto, se usan bibliotecas de dAb en las que varían solamente aquellos residuos en el sitio de unión al antígeno. Estos residuos son extremadamente diversos en el repertorio del cuerpo humano y se sabe que hacen contacto en complejos de anticuerpos/antígenos de alta resolución. Por ejemplo, en L2 se sabe que las posiciones 50 y 53 son diversas en anticuerpos naturales y se observa que hacen contacto con el antígeno. En contraste, el planteamiento convencional habría sido diversificar todos los residuos en la región determinante de complementaridad correspondiente (CDR1) según lo definido por Kabat et al. (1991, supra), comparando siete residuos con los dos diversificados en la biblioteca. Esto representa un avance importante en términos de la diversidad funcional requerida para crear una gama de especificidades de unión al antígeno.

En la naturaleza, la diversidad de anticuerpos es el resultado de dos procesos: la recombinación somática de los segmentos génicos de la línea germinal V, D y J para crear un repertorio primario virgen (llamada línea germinal y diversidad de unión) e hipermutación somática de los genes V reordenados resultantes. Se demostró que el análisis de las secuencias de anticuerpos humanos en el repertorio primario se concentra en el centro del sitio de unión al antígeno, mientras que la hipermutación somática propaga la diversidad hacia regiones en la periferia del sitio de unión al antígeno (ver Tomlinson et al. (1996) J. Mol. Biol., 256: 813). Esta complementaridad probablemente ha evolucionado como una estrategia eficiente para buscar el espacio de secuencia y, aunque es aparentemente única a los anticuerpos, puede aplicarse fácilmente a otros repertorios de polipéptidos. Los residuos que varían son un subconjunto de aquellos que forman el sitio de unión hacia la diana. Diferentes subconjuntos de residuos (incluida la superposición) en el sitio de unión a la diana se diversifican en distintas etapas durante la selección, si se desea.

En el caso de un repertorio de anticuerpos, se crea un repertorio 'virgen' inicial parte, pero no todos los residuos, en el sitio de unión al antígeno, se diversifican. Como se emplea en este contexto, el término "virgen" o "simulado" se refiere a moléculas de anticuerpo que no tienen diana pre-determinada. Estas moléculas se asemejan a aquellas que son codificadas por los genes de inmunoglobulina de un individuo que no se ha sometido a diversificación inmune, como es el caso con fetos o recién nacidos, cuyos sistemas inmunes todavía no se han sometido a una amplia diversidad de estímulos antigénicos. Este repertorio se selecciona entonces contra una gama de antígenos o epítopos. Si es necesario, se puede introducir luego más diversidad fuera de la región diversificada en el repertorio inicial. Este repertorio madurado se puede seleccionar para función modificada, especificidad o afinidad.

Se ha de entender que las secuencias descritas en este documento incluyen secuencias que son sustancialmente idénticas, por ejemplo secuencias que son por lo menos 90% idénticas, por ejemplo que son por lo menos 91%, o por lo menos 92%, o por lo menos 93%, o por lo menos 94% o por lo menos 95%, o por lo menos 96%, o por lo menos 97% o por lo menos 98%, o por lo menos 99% idénticas a las secuencias descritas en este documento.

Para ácidos nucleicos, la expresión "identidad sustancial" indica que dos ácidos nucleicos, o sus secuencias designadas, cuando se alinean y comparan de manera óptima, son idénticas, con inserciones y eliminaciones de nucleótidos, en por lo menos aproximadamente 80% de los nucleótidos, usualmente por lo menos aproximadamente 90% a 95%, o por lo menos aproximadamente 98% a 99,5% de los nucleótidos. Alternativamente, existe identidad sustancial cuando los segmentos se hibridan bajo condiciones de hibridación selectivas al complemento de la hebra.

Para secuencias de aminoácidos y nucleótidos, el término "idéntico/a" indica el grado de identidad entre dos secuencias de ácido nucleico o aminoácidos cuando están óptimamente alineadas y se comparan con inserciones o eliminaciones apropiadas. Alternativamente, la identidad sustancial existe cuando los segmentos de ADN se hibridan bajo condiciones de hibridación selectivas, al complemento de la hebra.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias es en función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de identidad = # de posiciones idénticas/# total de veces de posiciones 100), tomando en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que deben introducirse para alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se pueden obtener usando un algoritmo matemático, como se describe en los ejemplos no limitativos que siguen.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se puede determinar usando el programa GAP en el paquete de software GCG, usando una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de espacio de 40, 50, 60, 70 o 80 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. El porcentaje de identidad de entre dos secuencias de nucleótidos o aminoácidos también se puede determinar usando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988)) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalidad de longitud del espacio de 12 y una penalidad del espacio de 4. Además, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se puede determinar usando el algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)) que se ha incorporado en el programa GAP en el paquete de software GCG, usando o bien una matriz 62 o una matriz PAM250, y un peso del espacio de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

A modo de ejemplo, una secuencia de polinucleótidos de la presente invención puede ser idéntica a la secuencia de referencia, es decir, ser 100% idéntica, o puede incluir hasta un cierto número entero de alteraciones de nucleótidos en comparación con la secuencia de referencia. Dichas alteraciones se seleccionan del grupo que consiste en por lo menos una eliminación, sustitución de nucleótidos, incluidas transición y transversión, o inserción, y en donde dichas alteraciones pueden ocurrir en las posiciones terminales 5' o 3' de la secuencia nucleotídica de referencia o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas o bien individualmente entre los nucleótidos en la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia. El número de alteraciones de nucleótidos se determina multiplicando el número total de nucleótidos en la secuencia de referencia por el porcentaje numérico del porcentaje de identidad respectivo (dividido por 100) y sustrayendo ese producto de dicho número total de nucleótidos en la secuencia de referencia, o:

$$nn \leq xn - (xn \cdot y),$$

en donde nn es el número de alteraciones de nucleótidos, xn es el número total de nucleótidos en la secuencia de referencia, y y es 0,50 para 50%, 0,60 para 60%, 0,70 para 70%, 0,80 para 80%, 0,85 para 85%, 0,90 para 90%, 0,95 para 95%, 0,97 para 97% o 1,00 para 100%, y en donde cualquier producto no entero de xn y y se redondea para abajo hacia el número entero más próximo antes de sustraerlo de xn. Las alteraciones de la secuencia de polinucleótidos de la secuencia de referencia pueden crear mutaciones sin sentido, con sentido erróneo o de desplazamiento de marco en esta secuencia de codificación y por lo tanto alterar el polipéptido codificado por el polinucleótido después de dichas alteraciones.

De modo similar, en otro ejemplo, una secuencia de polipéptidos de la presente invención puede ser idéntica a la secuencia codificada por la SEQ ID NO: 5, es decir, ser 100% idéntica, o puede incluir hasta un cierto número entero de alteraciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de referencia tal que el % de identidad sea inferior a 100%. Dichas alteraciones se seleccionan del grupo que consiste en por lo menos una eliminación, sustitución de

aminoácidos, incluidas sustitución o inserción conservadora o no conservadora, y en donde dichas alteraciones pueden ocurrir en las posiciones amino- o carboxi-terminales de la secuencia de polipéptidos de referencia o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas individualmente entre los aminoácidos en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia. El número de alteraciones de aminoácidos para un % de identidad dado se determina multiplicando el número total de aminoácidos en la secuencia de polipéptidos codificada por la SEQ ID NO: 5 por el porcentaje numérico del porcentaje de identidad respectivo (dividido por 100) y luego sustrayendo ese producto de dicho número total de aminoácidos en la secuencia de polipéptidos codificada por la SEQ ID NO: 5, o:

$$na \leq x_a - (x_a \bullet y),$$

en donde na es el número de alteraciones de aminoácidos, x_a es el número total de aminoácidos en la secuencia de polipéptidos codificada por la SEQ ID NO: 5, y y es, por ejemplo 0,70 para 70%, 0,80 para 80%, 0,85 para 85% etc., y en donde cualquier producto no entero de x_a y y se redondea hacia abajo al número entero más próximo antes de sustraerlo de x_a .

Ejemplos

Ejemplo 1 – Diseño y construcción de proteínas de unión al antígeno biespecífico con diversos enlazadores

Se modificó una secuencia de ADN anti-IL-13 dAb DNA (DOM10-53-616, SEQ ID NO: 1) por PCR para incluir un sitio BamHI en el extremo 5' y un sitio EcoRI en el extremo 3' con el fin de facilitar la clonación. El producto PCR se clonó en un vector de expresión mamífero que codifica la cadena pesada de un anticuerpo anti-IL4, permitiendo que anti IL-13 dAb se condensara al término C de la cadena pesada mediante un enlazador GS (SEQ ID NO: 4, cadena pesada del anticuerpo biespecífico BPC 2201).

Se diseñaron cebadores directos e inversos que codifican el enlazador de TVAAPS con extremos cohesivos BglII y BamHI para facilitar la clonación en el sitio BamHI del vector anteriormente descrito. Este método permitió la introducción secuencial de secuencias del enlazador de TVAAPSGS entre el término C del dominio CH3 y el término N del anticuerpo del dominio DOM-10-53-616 anti-IL-13. Los vectores de expresión resultantes codifican las SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 6 (las cadenas pesadas de BPC2202 y BPC2203 respectivamente).

La secuencia de ADN de una cadena de anticuerpo anti-IL-4 mAb se modificó en el extremo 3' por PCR con el fin de incorporar diversas secuencias enlazadoras. Los fragmentos de PCR resultantes se restringieron con HindIII y BamHI y se clonaron en el vector de expresión que codifica la SEQ ID NO: 4 también restringido con HindIII y BamHI. Los vectores de expresión mamíferos resultantes codifican la cadena pesada del anti-IL-4 mAb condensado a DOM-10-53-616 con diversos enlazadores entre el término C del dominio CH3 y el dominio N del DOM10-53-616 anti IL-13 dAb. Este método generó vectores de expresión que codifican las cadenas pesadas de BPC2204-2215 y BPC2217-2220 (SEQ ID NO: 7-8 y 11-21 y 23-25).

Se usaron plásmidos que codifican las cadenas pesadas de BPC2201-2210 y BPC2220 (SEQ ID NO 4-8 y 11-16) como constructos base para generar constructos alternativos. En la primera etapa, la secuencia de ADN que codifica el dominio de anticuerpo DOM-10-53-616 anti-IL-13 (SEQ ID NO: 1) se reemplazó con una secuencia de ADN que codifica DOM-9-155-154 anti IL-4 dAb (SEQ ID NO: 26) por clonación de restricción usando BamHI y EcoRI. En la segunda etapa, la secuencia de ADN que codifica el dominio pesado variable del anticuerpo anti-IL4 se reemplazó con una secuencia de ADN que codifica el dominio variable de un anticuerpo anti-IL13 por clonación de restricción usando HindIII y SpeI. Los vectores de expresión resultantes codifican las proteínas de fusión de la cadena pesada-anticuerpo de dominio de SEQ ID NO: 29-33 y 36-41.

Los plásmidos que codifican las cadenas pesadas de BPC2211-2214, 2218 y 2219 (SEQ ID NO 17-20, 24 y 25), se usaron como constructos base para generar constructos alternativos. En la primera etapa, la secuencia de ADN que codifica el anticuerpo de dominio DOM-10-53-616 anti-IL-13 (SEQ ID NO:1) se reemplazó con la secuencia de ADN que codifica DOM-9-155-154 anti IL-4 dAb (SEQ ID NO: 26) por clonación de restricción usando BamHI y EcoRI. En la segunda etapa, la secuencia de ADN que codifica el dominio pesado variable del anticuerpo anti-IL4 se reemplazó con una secuencia de ADN que codifica el dominio variable de un anticuerpo anti-IL13 por clonación de restricción usando HindIII y SpeI. Los vectores de expresión resultantes codifican las proteínas de fusión de la cadena pesada-anticuerpo de dominio SEQ ID NO: 42-45, 49 y 50.

Se diseñaron proteínas de fusión de cadena pesada-anticuerpos de dominio alternativas que contenían distintos enlazadores entre el dominio CH3 de la cadena pesada y el anticuerpo de dominio y se enumeran en las SEQ ID NO: 9, 10, 22, 34-35 y 42-50. Una secuencia de anticuerpos de dominio anti-IL-4 alternativa se expone en SEQ ID NO: 80-82. Una secuencia de anticuerpos de dominio anti-IL-13 alternativa se expone en SEQ ID NO: 83. Los enlazadores se enumeran en las SEQ ID NO: 51-78 y 112-114.

Tabla 1: resumen de los anticuerpos y proteínas de unión al antígeno biespecífico que se han diseñado. Todos estos se han construido y expresado, excepto aquellos identificados con * es decir, BPC2232, 2233, 2243, 2244, 2245, 2238, 2239 y 2240.

Identificador	SEQ ID NO: de cadena pesada	SEQ ID NO: de cadena ligera	Enlazador
anti-IL-4 mAb	3	2	Ninguno
anti-mAb de IL-13 (también descrito como 586 o A1L1)	28	27	Ninguno
BPC 2201	4	2	GS
BPC 2202	5	2	GS(TVAAPSGS) ₁
BPC 2203	6	2	GS(TVAAPSGS) ₂
BPC 2209	7	2	GS(TVAAPSGS) ₃
BPC 2210	8	2	GS(TVAAPSGS) ₄
BPC 2232*	9	2	GS(TVAAPSGS) ₅
BPC 2233*	10	2	GS(TVAAPSGS) ₆
BPC 2208	11	2	(PAS) ₁ GS
BPC 2204	12	2	(PAS) ₂ GS
BPC 2205	13	2	(PAS) ₃ GS
BPC 2206	14	2	(G ₄ S) ₁
BPC 2207	15	2	(G ₄ S) ₂
BPC 2220	16	2	(G ₄ S) ₃
BPC 2211	17	2	(PAVPPP) ₁ GS
BPC 2212	18	2	(PAVPPP) ₂ GS
BPC 2213	19	2	(PAVPPP) ₃ GS
BPC 2214	20	2	(TVSDVP) ₁ GS
BPC 2215	21	2	(TVSDVP) ₂ GS
BPC 2243*	22	2	(TVSDVP) ₃ GS
BPC 2217	23	2	(TGLDSP) ₁ GS
BPC 2218	24	2	(TGLDSP) ₂ GS
BPC 2219	25	2	(TGLDSP) ₃ GS
BPC2221	29	27	GS
BPC2222	30	27	GS(TVAAPSGS) ₁
BPC2223	31	27	GS(TVAAPSGS) ₂
BPC2230	32	27	GS(TVAAPSGS) ₃
BPC2231	33	27	GS(TVAAPSGS) ₄
BPC2244*	34	27	GS(TVAAPSGS) ₅
BPC2245*	35	27	GS(TVAAPSGS) ₆
BPC2229	36	27	(PAS) ₁ GS
BPC2224	37	27	(PAS) ₂ GS
BPC2225	38	27	(PAS) ₃ GS
BPC2226	39	27	(G ₄ S) ₁
BPC2227	40	27	(G ₄ S) ₂
BPC2228	41	27	(G ₄ S) ₃
BPC 2234	42	27	(PAVPPP) ₁ GS
BPC 2235	43	27	(PAVPPP) ₂ GS

Identificador	SEQ ID NO: de cadena pesada	SEQ ID NO: de cadena ligera	Enlazador
BPC 2236	44	27	(PAVPPP) ₃ GS
BPC 2237	45	27	(TVSDVP) ₁ GS
BPC 2238*	46	27	(TVSDVP) ₂ GS
BPC 2239*	47	27	(TVSDVP) ₃ GS
BPC 2240*	48	27	(TGLDSP) ₁ GS
BPC 2241	49	27	(TGLDSP) ₂ GS
BPC 2242	50	27	(TGLDSP) ₃ GS
BPC 2246	29	2	GS
BPC 2247	30	2	GS(TVAAPSGS) ₁
BPC 2248	31	2	GS(TVAAPSGS) ₂
BPC 2249	32	2	GS(TVAAPSGS) ₃
BPC 2250	33	2	GS(TVAAPSGS) ₄
BPC 2251	36	2	(PAS) ₁ GS
BPC 2252	37	2	(PAS) ₂ GS
BPC 2253	38	2	(PAS) ₃ GS
BPC 2254	39	2	(G ₄ S) ₁
BPC 2255	40	2	(G ₄ S) ₂
BPC 2256	41	2	(G ₄ S) ₃

Los plásmidos de expresión que codifican la cadena pesada y la correspondiente cadena ligera de las proteínas de unión al antígeno biespecífico que se exponen en la Tabla 1 se co-transfectaron transitoriamente en células HEK 293-6E que usan 293-fectin (Invitrogen, 12347019). Se añadió una alimentación de triptona a cada cultivo celular hasta 24 horas después de la transfección, y las células se cosecharon después de 3 a 7 días. En algunos casos, se utilizó el sobrenadante como el artículo de prueba en los ensayos de unión y en BIAcore. En otros casos, la proteína de unión al antígeno biespecífico se purificó usando una columna de Proteína A antes de someterse a los ensayos de unión.

Los sobrenadantes se cuantificaron con el nefelómetro Beckman Coulter IMAGE o Gyros.

Ejemplo 2 – ELISA de unión a IL-4 e IL-13

Se recubrieron placas de gran unión de 96 pocillos con 5 µg/ml o bien de IL-4 o de IL-13 en agua con bicarbonato y se conservó durante la noche a 4°C. Las placas se lavaron dos veces con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) o disolución salina tamponada con Tris (TBS) que contenía 0,05% de Tween-20. Se añadieron 200 µl de disolución bloqueante (3% BSA en tampón PBS) en cada pocillo y la placa se incubó durante por lo menos 1 hora a temperatura ambiente. Se realizó luego otra etapa de lavado. Los sobrenadantes o los anticuerpos purificados (mAb) se diluyeron sucesivamente en las placas en disolución de bloqueo. Después de 1 hora de incubación, las placas se lavaron. Se diluyó anticuerpo conjugado a peroxidasa específico de cadena ligera kappa anti-humano de cabra (Sigma, A7164) en disolución bloqueante hasta 1 µg/ml y se añadieron 50 µl a cada pocillo. Las placas se incubaron entre una hora y una hora y media. Después de otra etapa de lavado, se añadieron 50 µl de OPD (dihidrocloreto de σ -fenilendiamina) Se añadió disolución de sustrato SigmaFast a cada pocillo y la reacción se detuvo 15 minutos más tarde por adición de 25 µl de ácido sulfúrico 3M. Se leyó la absorbancia a 490 nm usando la lectora de microplacas VersaMax Tunable (Molecular Devices) empleando un protocolo de criterio de valoración básico.

La Figura 1 y la Figura 2 muestran los resultados de la unión de varios ensayos separados de proteínas de unión al antígeno biespecíficos purificados con enlazador de GS y GS(TVAAPSGS)_{n=1-4} (BPC 2201, 2202, 2203, 2209 y BPC 2210) a IL-4 humana e IL-13 humana respectivamente según lo determinado por ELISA. BPC1001 (una proteína de unión al antígeno biespecífico control positiva que se une a IL-13 e IL-4) demostró unión a IL-4 e IL-13. En contraste, un anticuerpo control negativo (híbrido etiquetado que no reconoce IL-4 o IL-13) no demostró unión a IL-4 o IL-13 humana. En este experimento, las proteínas de unión al antígeno específicas demuestran todas actividad de unión similar a IL-4 humana e IL-13 humana.

La Figura 3 y la Figura 4 exponen los resultados de la unión de varios ensayos separados de proteínas de unión al

antígeno biespecífico purificados con enlazadores de (PAS)_{n=1-3}GS y (G₄S)_{n=1-3} (BPC 2204 a BPC 2208 y BPC 2220) a IL-4 humana e IL-13 humana respectivamente según lo determinado por ELISA. BPC1001 (una proteína de unión al antígeno biespecífico control que se une a IL-13 e IL-4) demostró unión a IL-4 e IL-13. En contraste, un anticuerpo control negativo (híbrido etiquetado que no reconoce IL-4 o IL-13) no demostró unión a IL-4 o IL-13 humana. En este experimento, las proteínas de unión al antígeno biespecífico demostraron todas actividad de unión similar a IL-4 humana e IL-13 humana.

La Figura 5 y la Figura 6 muestran los resultados de la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores (PAVPPP)_{n=1-3}GS, (TVSDVP)_{n=1-2}GS y (TGLDSP)_{n=1-3}GS (BPC 2211 a BPC 2215 y BPC 2217 a BPC 2219) a IL-4 humana y IL-13 humana respectivamente según lo determinado por ELISA. BPC1001 (una proteína de unión a antígenos biespecífico control positiva que se une a IL-13 e IL-4) demostró unión a IL-4 e IL-13. En contraste, un anticuerpo control negativo (híbrido etiquetado que no reconoce IL-4 o IL-13) no demostró unión a IL-4 o IL-13 humana. En este experimento, las proteínas de unión al antígeno biespecífico demostraron todas actividad de unión similar a IL-4 humana e IL-13.

Las Figuras 7 y 8 muestran los resultados de la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificadas con enlazadores GS y GS(TVAAPSGS)_{n=1-4}, (PAS)_{n=1-3}GS y (G₄S)_{n=1-3} (BPC 2221-2231) a IL-4 humana e IL-13 humana respectivamente según lo determinado por ELISA. BPC1001 (una proteína de unión al antígeno biespecífico control positiva que se une a IL-13 e IL-4) demostró unión a IL-4 e IL-13. En contraste, un anticuerpo control negativo (híbrido etiquetado que no reconoce IL-4 o IL-13) no demostró unión a IL-4 o IL-13 humana. En este experimento, las proteínas de unión al antígeno biespecífico demostraron todas actividad de unión similar a IL-13 humana. En comparación, se observó un aumento importante en la unión de la porción dAb a IL-4 al aumentar el tamaño del enlazador del enlazador GS(TVAAPSGS)₁ al enlazador GS(TVAAPSGS)₂₋₄.

Las Figuras 9 y 10 muestran los resultados de la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con los enlazadores (PAVPPP)_{n=1-3}GS y TVSDVPGS y (TGLDSP)_{n=2-3}GS (BPC 2234 to BPC 2237, BPC 2241 y BPC 2242) a IL-4 humana e IL-13 humana respectivamente según lo determinado por ELISA. BPC1001 (una proteína de unión al antígeno biespecífico control positiva que se une a IL-13 e IL-4) demostró unión a IL-4 e IL-13. En contraste, un anticuerpo control negativo (híbrido etiquetado que no reconoce IL-4 o IL-13) no demostró unión a IL-4 o IL-13 humana. En este experimento, las proteínas de unión al antígeno biespecífico demuestran todas actividad de unión similar a IL-13 humana. En comparación, se observó una tendencia en el ensayo ELISA de unión a IL-4 humana: a medida que aumentaba la longitud del enlazador, mejoraba la actividad de unión de la porción dAb de las proteínas de unión al antígeno biespecífico a IL-4.

Ejemplo 3 –Evaluación de estequiometría de las proteínas de unión al antígeno (usando Biacore™)

Este ejemplo es profético. Ofrece lineamientos para llevar a cabo un ensayo adicional en el que se pueden ensayar las proteínas de unión al antígeno de la invención.

Se inmovilizó IgG anti-humana en un chip biosensor CM5 por acoplamiento de amina primaria. Las proteínas de unión al antígeno se capturan en esta superficie después de lo cual se pasa una sola concentración de IL-13 o IL-4, esta concentración es suficiente para saturar la superficie de unión, y la señal de unión observada alcanzó R-máx total. Luego se calculan las estequiometrías usando la siguiente fórmula:

$$\text{Estequiometría} = R_{\text{máx}} * M_w (\text{ligando}) / M_w (\text{analito}) * R (\text{ligando inmovilizado o capturado})$$

En donde las estequiometrías se calculan para más de una unión de analito por vez, los distintos antígenos se pasan secuencialmente a la concentración de antígeno de saturación y las estequiometrías se calculan como anteriormente. El trabajo se realiza en Biacore 3000, a 25°C usando el tampón de corrida HBS-EP.

Ejemplo de referencia 4 –Construcción y ensayo de proteínas de unión al antígeno que comprenden la variante CDRH3 de mAb anti-IL-13 y dAb mutado (BPC1085, BPC1086 & BPC1087)

4.1 Construcción y expresión

Los plásmidos que codifican las cadenas pesadas que consisten en un mAb anti-IL-13 y un dAb anti-IL-4 dAb se usaron como constructos base para generar constructos de plásmidos alternativos. Se requirió una estrategia de clonación de dos etapas. En la etapa 1, la secuencia de ADN que codifica el VH del componente de mAb anti-IL13 de la cadena H se reemplazó con la secuencia de ADN que codifica el VH de otro anticuerpo anti-IL13 humanizado (SEQ ID NO:93) por clonación de restricción, usando HindIII y SpeI. En la etapa 2, el codón que codifica la leucina en la posición Kabat 89 en el componente dAb anti-IL4 (DOM9-155-154, SEQ ID NO: 26) de mAbdAb se mutó por mutagénesis dirigida al sitio a glutamina. Todas las secuencias de ADN de la cadena pesada generadas se exponen en las SEQ ID NO: 98-100. La Tabla 2 expone una lista de las moléculas construidas y expresadas.

Tabla 2 – Resumen de los anticuerpos construidos y expresados

Identificador	Nombres alternativos	Enlazador	Descripción de la molécula	Proteína SEQ ID NO:
BPC1085	829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -154 (89Q) <u>or</u> 829H- GS(TVAAPSGS) ₂ -256	GS(TVAAPSGS) ₂	cadena H: cadena pesada de mAb de IL-13 anti-humano Y100B_V-GS(TVAAPSGS) ₂ -DOM9-155-256	98
			cadena L: cadena ligera de mAb de IL-13 anti-humano	27
BPC1086	829H-GS(TVAAPSGS) ₃ -154 (89Q) <u>or</u> 829H- GS(TVAAPSGS) ₃ -256	GS(TVAAPSGS) ₃	cadena H: cadena pesada de mAb de IL-13 anti-humano Y100B_V-GS(TVAAPSGS) ₃ -DOM9-155-256	99
			cadena L: cadena ligera de mAb de IL-13 anti-humano	27
BPC1087	829H-GS(TVAAPSGS) ₄ -154 (89Q) <u>or</u> 829H- GS(TVAAPSGS) ₄ -256	GS(TVAAPSGS) ₄	cadena H: cadena pesada de mAb de IL-13 anti-humano Y100B_V-GS(TVAAPSGS) ₄ -DOM9-155-256	100
			cadena L: cadena ligera de mAb de IL-13 anti-humano	27

Los plásmidos de expresión de cadena pesada y ligera que codifican BPC1085, BPC1086 y BPC1087 mAbdAb se co-transfectaron en células HEK 2936E usando 293fectina (Invitrogen, 12347019). Se añadió una alimentación de triptona a cada uno de los cultivos celulares después de 24 horas, y las células se cosecharon después de 72 horas. Los anticuerpos se purificaron usando una columna de Proteína A antes de ensayarse en ensayos de unión.

Se purificaron mAbdAb BPC1085, BPC1086 y BPC1087 usando afinidad de Proteína A. Se usaron columnas de Proteína A de 1 ml (GE Healthcare) en el sistema AKTA Xpress, las columnas se equilibraron en PBS (Gibco/Invitrogen) y los anticuerpos se eluyeron usando Pierce IgG. Las fracciones eluidas se neutralizaron usando tampón Tris 1M (Hidroximetil) Aminometano (en general 5-10% v/v). Las fracciones de anticuerpo eluidas se mezclaron y analizaron para agregación por cromatografía de exclusión de tamaño y se cuantificaron leyendo a OD_{280nm} con el uso de un espectrofotómetro.

Estos se compararon con mAbdAb equivalentes (2222, 2223, 2230 y 2231) que se describen en la Tabla 3. Estos comprenden:

i) un dAb que es idéntico a aquel utilizado en BPC1085, BPC1086 y BPC1087 excepto por la posición 89 que es 'L' en BPC2222, BPC2223, BPC2230 y BPC2231, y Q' en BPC1085, BPC1086 y BPC1087).

ii) los mismos enlazadores

iii) una secuencia de mAb de IL-13 que es idéntica a aquella utilizada en BPC1085, BPC1086 y BPC1087 excepto por la posición 100B que es 'Y' en BPC2222, BPC2223, BPC2230 y BPC2231, y V' en BPC1085, BPC1086 y BPC1087).

Tabla 3:

Identificador	mAb	Enlazador	dAb	Cadena pesada	Cadena ligera
BPC2222	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₁	DOM9-155-154	30	27
BPC2223	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₂	DOM9-155-154	31	27
BPC2230	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₃	DOM9-155-154	32	27
BPC2231	A1L1	GS(TVAAPSGS) ₄	DOM9-155-154	33	27

Se purificaron mAbdAb BPC2222, 2223, 2230 y 2231 usando afinidad de Proteína A. Se utilizaron columnas de Proteína A de 1 ml (GE Healthcare) en el sistema AKTA Xpress, las columnas se equilibraron en PBS (Gibco/Invitrogen) y los anticuerpos se eluyeron usando elución de IgG de Pierce. Las fracciones eluidas se neutralizaron usando tampón Tris 1M (Hidroximetil) Aminometano (en general 5-10% v/v). Las fracciones de anticuerpo eluidas se mezclaron y analizaron para agregación por cromatografía de exclusión de tamaño y se cuantificaron leyendo a OD_{280nm} con el uso de un espectrofotómetro.

BPC2222, 2223, 2230 y 2231 exhibieron agregación entre 30-40%, con el material agregado eluyéndose antes de 10 minutos.

En comparación con BPC2222, 2223, 2230 y 2231, los constructos BPC1085, 1086 y 1087 demostraron niveles inferiores de agregación según lo evaluado por cromatografía de exclusión de tamaño.

5 4.2 ELISA de unión a IL-4

Se ensayaron mAbdAb BPC1085, BPC1086 y BPC1087 purificados para unión a IL-4 en un ELISA de unión directo de conformidad con el siguiente método.

Se recubrieron placas de gran unión de 96 pocillos con 5 µg/ml de IL-4 humana (preparada en GSK) en NaHCO₃ y se conservaron a 4°C. Las placas se lavaron dos veces con disolución salina tamponada con Tris con 0,05% de Tween-20 (TBST). Se añadieron 100 µl de disolución de bloqueo (1% BSA en tampón TBST) a cada pocillo, y las placas se incubaron durante por lo menos una hora a temperatura ambiente. Los mAbdAb purificados se diluyeron sucesivamente en las placas con disolución de bloqueo. Después de incubar durante una hora, las placas se lavaron tres veces. Se diluyó anticuerpo conjugado a peroxidasa específica de cadena ligera kappa anti-humano de cabra (Sigma A7164) en disolución de bloqueo hasta 1 µg/ml y se añadieron 50 µl a cada pocillo. Las placas se incubaron durante una hora. Después de otras tres etapas de lavado, se añadieron 50 µl de disolución de sustrato OPD (dihidrocloreto de o-fenilendiamina) SigmaFast a cada pocillo, y la reacción se detuvo durante aproximadamente 5 minutos por adición de 25 µl de ácido sulfúrico 3M. Se leyó la absorbancia a 490 nm usando la lectora de placas VersaMax Tunable (Molecular Devices) empleando un protocolo de criterio de valoración básico.

El experimento se llevó a cabo usando mAbdAb directamente de sobrenadantes de cultivo de tejido, excepto para el control positivo (mAb anti-IL-4) y el control negativo mAb anti-IL-13, que fueron material purificado.

Estos datos se muestran en la Figura 11. Los resultados del ELISA confirmaron que estos mAbdAb purificados se unen a IL-4. Los controles positivos anti-IL-4 mAb y BPC2231 también demostraron unión a IL-4, mientras que el control negativo mAb (anti mAb de IL-13) no demostró unión a IL-4. Esto indicó en este ELISA que la potencia de dAb aumentaba cuando la longitud del enlazador se aumentaba de GS(TVAAPSGS) a GS(TVAAPSGS)₂₄.

25 4.3 Neutralización de IL-4 en un bioensayo de proliferación de células TF-1

Se ensayaron mAbdAb purificados BPC1085, BPC1086 y BPC1087 para neutralización de IL-4 humana en un bioensayo de células TF-1.

Las células TF-1 proliferan en respuesta a una serie de citocinas diferentes como la IL-4 humana. La respuesta proliferativa de estas células a IL-4 puede por lo tanto medir la bioactividad de IL-4 y subsiguientemente se ha desarrollado un ensayo para determinar la potencia de neutralización de IL-4 (inhibición de bioactividad de IL-4) de mAbdAb. El ensayo se realizó en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos bajo condiciones estériles, y todos los pocillos se ensayaron por duplicado. Aproximadamente 2,2 ng/ml de IL-4 humana que expresa E. Coli se preincubaron con distintas diluciones de mAbdAb (usualmente a partir de 560 nM titulados en diluciones triples hasta 0,009 nM) en un volumen total de 120 µl durante 1 hora a 37°C. Un anticuerpo de especificidad irrelevante se tituló de manera similar como control negativo (mAb anti-IL13). Se añadieron luego 50 µl de estas muestras a 50 µl de células TF-1 (a una concentración de 2x10⁵ células por ml) en una placa de cultivo de tejido estéril de 96 pocillos. Por lo tanto, el volumen del ensayo final de 100 µl contenía diversas diluciones de mAbdAb (en una concentración final de 270 nM titulada en diluciones triples hasta 0,005 nM), IL-4 humana expresada en E. Coli recombinante (en una concentración final de 1,1 ng/ml) y células TF-1 (en una concentración final de 1x10⁵ células por ml). La placa de ensayo se incubó a 37°C durante aproximadamente 4 días en una incubadora de CO₂ humidificada. La cantidad de proliferación celular se determinó luego usando el 'Ensayo de proliferación celular no radiactivo CellTitre 96®' de Promega (número de catálogo G4100), como se describe en las instrucciones del fabricante. La absorbancia de las muestras en la placa de 96 pocillos se leyó en una lectora de placas a 570 nm. Estos datos se ingresaron en una planilla de cálculos Excel, se promediaron los valores de los pocillos de prueba duplicados, y se restó el valor promedio de fondo (sin mAb-dAb y sin los pocillos de prueba de IL-4).

La capacidad de los mAbdAb de neutralizar la bioactividad de IL-4 humana expresada en E. Coli recombinante se expresó como esa concentración de mAb-dAb requerida para neutralizar la bioactividad de la cantidad definida de IL-4 humana (1,1ng/ml) por 50% (= ND₅₀). Cuanto menor sea la concentración del mAbdAb requerido, más potente será la capacidad de neutralización. Los datos de ND₅₀ provistos en este documento (Tabla 4) se calcularon usando la función Robosage en Excel. Estos datos se representan gráficamente en la Figura 12.

Se incluyeron un mAb anti-IL-4 y DOM9-155-154 (SEQ ID NO: 26) como controles positivos para neutralización de IL-4 humana y de cynomolgus en los bioensayos de células TF-1. Además, un dAb con especificidad para un antígeno irrelevante (dAb virgen) también se incluyó como control negativo para neutralización de IL-4 humana o de cynomolgus en los bioensayos de células TF-1.

Estos se repitieron varias veces, y la Figura 12 expone los resultados de uno de estos experimentos. Los valores ND₅₀ se calcularon a partir del conjunto de datos. El valor ND₅₀ es la concentración del mAbdAb o mAb o dAb, que

es capaz de neutralizar la bioactividad de IL-4 en 50%. El valor ND₅₀ medio y el número de veces ensayadas (n) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Molécula	Valor ND ₅₀ medio y desviación típica (nM)	Número de repeticiones
BPC1085	9,21	3
BPC1086	4,32	3
BPC1087	3,59	3
Anti-IL-4 mAb	1,95	2
DOM9-155-154	0,98	2
Control negativo dAb	no neutralizó	2

Estos datos confirman que los mAbdAb purificados BPC1085, BPC1086 y BPC1087, neutralizaron la bioactividad de IL-4 humana y cyno. mAb anti-IL-4 y DOM9-155-154 también neutralizaron la bioactividad de IL-4 humana y de cynomolgus, mientras que el dAb negativo (dAb virgen) no exhibió neutralización en el mismo bioensayo. Los tres mAbdAb exhibieron buena potencia, y una clara tendencia a aumentar la potencia de dAb con el aumento de la longitud del enlazador fue obvia en los ensayos de neutralización, a pesar de que el ELISA más bruto no recogió esta diferencia en potencia. Un control negativo de mAb anti-IL-4 no exhibió neutralización en el mismo bioensayo.

4.4 Neutralización de IL-13 humana en un bioensayo de proliferación de células TF-1

Los mAbdAb purificados BPC1085, BPC1086 y BPC1087 se ensayaron para neutralización de IL-13 humana en un bioensayo de células TF-1 como se describe a continuación.

Las células TF-1 proliferan en respuesta a un número de citocinas diferentes como la IL-13 humana. La respuesta proliferativa de estas células a IL-13 puede por lo tanto utilizarse para medir la bioactividad de IL-13, y subsiguientemente se desarrolló un ensayo para determinar la potencia de neutralización de IL-13 (inhibición de bioactividad de IL-13) de los mAbdAb.

El ensayo se llevó a cabo en placas de cultivo de tejido estériles de 96 pocillos bajo condiciones estériles, y todos los pocillos se ensayaron por duplicado. Aproximadamente 14 ng/ml de IL-13 humana expresada en E. Coli recombinante se preincubaron con diversas diluciones de mAbdAb (usualmente a partir de 560 nM titulados en diluciones triples hasta 0,009 nM) en un volumen total de 120 µl durante 1 hora a 37°C. Un anticuerpo y dAb de especificidad irrelevante se titularon de modo similar como controles negativos (mAb anti-IL-4 y DOM9-155-154 respectivamente). Se añadieron luego 50 µl de estas muestras a 50 µl de células TF-1 (en una concentración de 2x10⁵ células por ml) en una placa de cultivo de tejido estéril de 96 pocillos. Por lo tanto, el volumen de ensayo de 100 µl final contenía diversas diluciones de mAbdAb (en una concentración final de 270 nM titulados en diluciones triples hasta 0,005nM), IL-13 humana expresada en E. Coli recombinante (en una concentración final de 7 ng/ml) y células TF-1 (en una concentración final de 1x10⁵ células por ml). La placa de ensayo se incubó a 37°C durante aproximadamente 4 días en una incubadora de CO₂ humidificada. La cantidad de proliferación celular se determinó luego usando el 'Ensayo de proliferación celular no radiactivo CellTitre 96®' de Promega (número de catálogo G4100), como se describe en las instrucciones del fabricante. La absorbancia de las muestras en la placa de 96 pocillos se leyó en una lectora de placas a 570 nm. Estos datos se ingresaron en una planilla de cálculos Excel, los valores para los pocillos de prueba duplicados se promediaron, y se sustrajo el valor promedio de fondo (sin mAb-dAb y sin los pocillos de prueba de IL-13).

La capacidad de los mAbdAb de neutralizar la bioactividad de IL-13 humana expresada en E. Coli recombinante se expresó como aquella concentración del mAb-dAb requerida para neutralizar la bioactividad de la cantidad definida de IL-13 humana (7 ng/ml) en 50% (= ND₅₀). Cuanto menor sea la concentración del mAbdAb requerido, más potente será la capacidad de neutralización. Los datos de ND₅₀ provistos en este documento (Tabla 5) se calcularon usando la función Robosage en Excel. Estos datos se representan gráficamente en la Figura 13.

Un mAb anti IL-13 se incluyó como control positivo para neutralización de IL-13 humana en los bioensayos de células TF-1. Además, un mAb anti-IL-4 también se incluyó como control negativo.

La Figura 13 muestra el resultado del ensayo de neutralización de células TF-1. Los valores ND₅₀ se calcularon a partir del conjunto de datos. El valor ND₅₀ es la concentración del mAbdAb o mAb o dAb, que es capaz de neutralizar la bioactividad de IL-13 en 50%.

El valor ND₅₀ medio y el número de veces ensayadas se exponen en la Tabla 5.

Tabla 5

Molécula	Valor ND ₅₀ medio y desviación típica (nM)	Número de repeticiones
BPC1085	0,88	1
BPC1086	1,01	1
BPC1087	1,14	1
Anti-mAb de IL-13	5,01	1
Anti-IL-4 mAb	no neutralizó	1

Estos datos confirman que los mAbdAb purificados BPC1085, BPC1086 y BPC1087 neutralizaron la bioactividad de IL-13 humana y cyno recombinante. Un control negativo de mAb anti-IL-4 no exhibió neutralización en el mismo bioensayo.

Ejemplo de referencia 5 - mAbdAb que comprenden DOM10-53-616 dAb

5.1 Análisis de expresión de mAb anti-IL13-dAb anti-IL4

Los plásmidos de expresión de la cadena pesada y ligera que codifican BPC2202, BPC2203, BPC2209 y BPC2210 como se describió en el Ejemplo 1 se co-transfectaron en células HEK 2936E empleando 293fectina (Invitrogen, 12347019) y se expresaron a escala pequeña para producir moléculas de anticuerpo. Las moléculas se evaluaron directamente del sobrenadante de cultivo de tejido y se cuantificaron usando la estación de trabajo Gyrolab. BPC2202, BPC2203, BPC2209 y BPC2210 se expresaron bien.

Se intentó preparar mAbdAb equivalentes usando una secuencia de dAb anti-IL-13 alternativa (DOM10-176-535 - SEQ ID NO: 97). No obstante, en la expresión, estas moléculas se agregaron altamente, de modo tal que no hubo suficiente material para usar en otras pruebas.

5.2 Estudios de factores de estrés de mAbdAb que comprenden DOM10-53-616

Se dispusieron BPC2202, BPC2203, BPC2209, BPC2210 en PBS o tampón de acetato 50 mM y se incubaron a 37°C por un máximo de 14 días. Luego se analizó la presencia de un precipitado visual, agregado soluble y mantenimiento de la concentración de la molécula en disolución.

El análisis subsiguiente indicó que en las disoluciones de PBS y de acetato no hubo reducción en la concentración de proteína en disolución para estas moléculas, se cree que esto se debe a la adsorción de la proteína en las paredes del tubo eppendorf.

BPC2210 también exhibió una reducción en la concentración de proteína en la disolución de tampón de acetato, pero tuvo un ligero incremento en la concentración de proteína después de dos semanas de incubación en disolución de PBS (y esto puede haberse debido a la contaminación bacteriana).

Ejemplo 6 – Diseño y construcción de constructos de mAb-dAb anti-IL4/ anti-TNFα con diversas longitudes del enlazador

Se generó una secuencia de ADN de dAb anti-TNFα por PCR usando cebadores de oligonucleótidos superpuestos. El producto PCR se clonó en un vector de expresión mamífera que contenía la cadena pesada de un anticuerpo anti-IL4, permitiendo que el dAb anti TNFα se condensara al término C de la cadena pesada mediante un enlazador TVAAPSGS (SEQ ID NO. 103 y 104, secuencias de ADN y proteína de la cadena pesada de BPC2626). La cadena pesada de BPC2626 también se usó como constructo base para clonar diferentes enlazadores (TVAAPSGSx2, TVAAPSGSx3, TVAAPSGSx4) y generar las cadenas pesadas de BPC2651, BPC2652 y BPC2653 respectivamente (SEQ ID. NO: 106 y 107, 108 y 109, 110 y 111, secuencias de ADN y proteína de BPC2651, BPC2652 y BPC2653 respectivamente).

Los plásmidos de expresión que codifican las cadenas pesada y ligera correspondiente de BPC2626, BPC2651, BPC2652 y BPC2653 se co-transfectaron en forma transitoria en células HEK 293-6E usando 293fectina (Invitrogen, 12347019). Se añadió una alimentación de triptona a cada cultivo celular 24 después de la transfección, y las células se cosecharon después de 3 a 7 días. Los mAbdAb se purificaron usando una columna de Proteína A antes de evaluarse para actividad. Los constructos preparados y expresados se exponen en la Tabla 6.

Tabla 6

ID DEL ANTICUERPO	DESCRIPCIÓN	SEQ ID NO: de Secuencia polinucleótidos	SEQ ID NO: de Secuencia aminoácidos
BPC2626	PascoH-TVAAPSGS-PEP1 -5-19 Cadena pesada	104	103
	Cadena ligera	3	105
BPC2651	PascoH-GS(TVAAPSGS) ₂ - PEP1-5-19 Cadena pesada	106	107
	Cadena ligera	3	105
BPC2652	PascoH-GS(TVAAPSGS) ₃ - PEP1-5-19 Cadena pesada	108	109
	Cadena ligera	3	105
BPC2653	PascoH-GS(TVAAPSGS) ₄ - PEP1-5-19 Cadena pesada	110	111
	Cadena ligera	3	105

6.1 ELISA de unión a TNF α

Se recubrieron placas de gran unión de 96 pocillos con 1 μ g/ml de TNF α (R&D Systems, 210-TA-010/CF) en disolución salina tamponada con fosfato y se conservaron durante la noche a 4°C. Las placas se lavaron tres veces con disolución salina tamponada con Tris que contenía 0,05% de Tween-20. Se añadieron 100 μ l de disolución de bloqueo (1% BSA en disolución salina tamponada con Tris que contenía 0,05% de tampón Tween-20) en cada pocillo, y la placa se incubó durante por lo menos 1 hora a temperatura ambiente. Se efectuó luego otra etapa de lavado. Los anticuerpos biespecíficos purificados y un anticuerpo control negativo se diluyeron sucesivamente en las placas con disolución de bloqueo. Después de 1 hora de incubación, las placas se lavaron. Se diluyó anticuerpo conjugado a peroxidasa específico de cadena ligera kappa anti-humano de cabra H23 (Sigma, A7164) en disolución de bloqueo hasta 1 μ g/ml y se añadieron 50 μ l a cada pocillo. Las placas se incubaron durante una hora. Después de otra etapa de lavado, se añadieron 50 μ l de disolución de sustrato OPD (dihidrocloruro de o-fenilendiamina) SigmaFast a cada pocillo, y la reacción cesó 15 minutos más tarde por adición de 25 μ l de ácido sulfúrico 3M. La absorbancia se leyó a 490 nm usando la lectora de microplacas VersaMax Tunable (Molecular Devices) usando un protocolo de criterio de valoración básico.

La Figura 14 muestra los resultados del ELISA de unión a TNF α y confirma que BPC2626, BPC2651, BPC2652 y BPC2653 se unieron a TNF α con un incremento en la actividad de unión correlacionado con el incremento en las longitudes de los enlazadores. El anticuerpo control negativo no exhibió unión a la diana. Se observó una tendencia al aumento de la potencia de dAb con el aumento de la longitud del enlazador.

6.2 – ELISA de unión a IL4

Se ensayó la unión de estos constructos a IL-4 y debido a un problema técnico con el ensayo, la única conclusión a la que se puede arribar es que se unen todos.

Ejemplo de referencia 7 – Afinidad de unión de mAbsdAb con la longitud variable del enlazador (BPC2221-2231) hacia IL-13 e IL-4 según lo evaluado por análisis BIAcore™

Método

Se inmovilizó IgG anti-humana (GE Healthcare/Biacore) en un chip CM5 por acoplamiento de amina primaria; esta superficie se utilizó como superficie de captura para las moléculas de anticuerpo a ensayar. Se usaron IL4 humana e IL13 humana expresadas en E. coli recombinante a 256, 64, 16, 4 y 1nM, con 0 nM (es decir, tampón solo) para duplicar la referencia a las curvas de unión. La regeneración de la superficie de IgG anti-humana fue con una inyección de ácido fosfórico 100 mM seguida de inyección de MgCl₂ 3M. El ensayo se llevó a cabo a 25°C usando HBS-EP como tampón. Los datos se ajustaron a un modelo 1:1 inherente al software de análisis Biacore T100.

Los resultados de unión a IL13 humana se exponen en la Tabla 7 y los resultados de la unión a IL4 humana se exponen en la Tabla 8.

Tabla 7

Nombre de la molécula	ka (M/s)	kd (1/s)	KD (nM)
BPC2221	1,049E+6	3,441E-4	0,328
BPC2222	1,108E+6	3,543E-4	0,320
BPC2223	1,410E+6	4,012E-4	0,285
BPC2224	1,156E+6	3,053E-4	0,264
BPC2225	1,178E+6	3,336E-4	0,283
BPC2226	1,105E+6	2,997E-4	0,271
BPC2227	1,082E+6	3,261E-4	0,301
BPC2228	1,071E+6	3,364E-4	0,314
BPC2229	1,066E+6	3,307E-4	0,310
BPC2230	1,067E+6	3,316E-4	0,311
BPC2231	1,099E+6	3,454E-4	0,314

Tabla 8

Nombre de la molécula	ka (M/s)	kd (1/s)	KD (nM)
BPC2221	7,268E+4	3,444E-4	4,74
BPC2222	5,723E+4	4,774E-4	8,34
BPC2223	5,856E+6	8,860E-8	0,00002
BPC2224	2,414E+4	7,553E-4	31,3
BPC2225	4,811E+4	3,498E-5	0,727
BPC2226	4,212E+6	3,253E-6	0,0008
BPC2227	1,573E+5	2,552E-4	1,62
BPC2228	3,199E+5	1,646E-4	0,515
BPC2229	3,457E+4	2,150E-4	6,22
BPC2230	2,835E+4	3,576E-4	12,6
BPC2231*	5,342E+6	7,332E-6	0,001
* Constante de disociación imposible, no se pudo analizar, unión muy ajustada			
** Valores de cinética reales propensos a ser peores que los calculados debido a un ajuste deficiente para BPC2229			

- 5 En términos generales, la calidad de la ejecución fue deficiente para la unión a IL4, el análisis se complicó por el hecho de que a las más altas concentraciones hubo unión no específica a la superficie del chip
Ejemplo de referencia 8 – Afinidad de unión de mAbdab que comprenden 616 dAb hacia IL-13 e IL-4 según lo evaluado por análisis BIAcore™

- 10 Los mAbdAb BPC2201-2215, BPC2217-2220 y BPC2243, cada uno de los cuales comprende el anticuerpo de dominio DOM10-53-616 anti-IL-13 (SEQ ID NO:1) se ensayaron con BIAcore. Todos los mAbdAb se unieron a IL-13 e IL-4 pero lo hicieron tan estrechamente que fue imposible medir las constantes de disociación.

Ejemplo 9 – Afinidad de unión de mAbdAb con longitud variable del enlazador (BPC2211-2231 & BPC2234-2237 yBPC2241-2242) hacia IL-13 e IL-4 según lo evaluado por análisis BIAcore™

Método

- 15 Se inmovilizó IgG anti-humana (GE Healthcare/Biacore) en un chip CM5 por acoplamiento de amina primaria; esta superficie se usó como una superficie de captura para las moléculas de anticuerpo a ensayar. Se usó IL4 expresada en E. coli recombinante a 256, 64, 16, 4 y 1nM y se usó IL13 expresada en E. coli recombinante a 256 nM solamente, con 0 nM (es decir, tampón solo) utilizado para duplicar la referencia de las curvas de unión tanto de la unión de IL4 como de IL13. La regeneración de la superficie de IgG anti-humana se llevó a cabo con una inyección de ácido fosfórico 100 mM seguida de una inyección de MgCl₂ 3M. El ensayo se llevó a cabo a 25°C usando HBS-EP como el tampón de corrida. Los datos se ajustaron a un modelo 1:1 inherente al software de análisis Biacore
- 20

T100.

Los resultados de la unión a IL13 humana e IL4 humana se exponen en la Tabla 9.

Tabla 9

Nombre de la molécula/analito	ka (M/s)	kd (1/s)	KD (nM)	Calidad de los datos
BPC2221 / IL4	7,07E+04	5,92E-04	8,368	Ok
BPC2221 / IL13	1,29E+06	4,52E-04	0,350	Sí
BPC2222 / IL4	6,52E+04	1,29E-04	1,980	Ok
BPC2222 / IL13	2,13E+06	6,04E-04	0,284	Ok
BPC2223 / IL4	1,30E+07	1,07E-04	0,008	No
BPC2223 / IL13	1,38E+06	4,51E-04	0,327	Sí
BPC2224 / IL4	2,52E+04	1,55E-03	61,370	Ok
BPC2224 / IL13	1,43E+06	4,74E-04	0,332	Sí
BPC2225 / IL4	5,78E+04	1,11E-04	1,912	Ok
BPC2225 / IL13	1,40E+06	4,77E-04	0,341	Sí
BPC2226 / IL4	2,86E+04	1,44E-03	50,130	Ok
BPC2226 / IL13	1,37E+06	4,55E-04	0,333	Sí
BPC2227 / IL4	2,07E+05	3,05E-04	1,476	Ok
BPC2227 / IL13	1,30E+06	4,68E-04	0,360	Sí
BPC2228 / IL4	4,24E+05	2,28E-04	0,539	Ok
BPC2228 / IL13	1,40E+06	4,82E-04	0,344	Sí
BPC2229 / IL4	3,17E+04	8,28E-04	26,080	Ok
BPC2229 / IL13	1,36E+06	4,71E-04	0,347	Sí
BPC2230 / IL4	1,86E+07	1,92E-04	0,010	Ok
BPC2230 / IL13	1,34E+06	4,51E-04	0,336	Sí
BPC2231 / IL4	1,92E+07	2,54E-04	0,013	Ok
BPC2231 / IL13	1,34E+06	4,67E-04	0,348	Sí
BPC2234 / IL4	2,73E+05	8,49E-05	0,312	Ok
BPC2234 / IL13	1,45E+06	4,49E-04	0,310	Sí
BPC2235 / IL4	9,71E+05	9,32E-05	0,096	Ok
BPC2235 / IL13	1,43E+06	4,72E-04	0,331	Sí
BPC2236 / IL4	5,46E+06	9,23E-05	0,017	Ok
BPC2236 / IL13	1,40E+06	4,73E-04	0,339	Sí
BPC2237 / IL4	2,06E+05	2,80E-04	1,359	Ok
BPC2237 / IL13	1,36E+06	4,42E-04	0,326	Sí
BPC2241 / IL4	6,17E+05	2,40E-04	0,389	Ok
BPC2241 / IL13	1,43E+06	4,37E-04	0,306	Sí
BPC2242 / IL4	3,45E+06	2,17E-04	0,063	Ok
BPC2242 / IL13	1,43E+06	4,57E-04	0,321	Sí

- 5 Se observó cierta unión no específica con las más altas concentraciones de IL4 expresada en E. coli recombinante, lo cual afectó la calidad de los datos

Ejemplo de referencia 10 – Afinidad de unión de mAbAb que comprenden mAb de IL-13 CDRH3 original con longitudes variables del enlazador (BPC2222, BPC2223 yBPC2230-2231) hacia IL-13 e IL-4 según lo evaluado por

análisis BIAcore™

Método

5 Se inmovilizó Proteína A en un chip C1 por acoplamiento de amina primaria; esta superficie se utilizó como superficie de captura para las moléculas de anticuerpo a ensayar. IL13 expresada en E. coli recombinante se usó a 256, 64, 16, 4 y 1 nM, y se usó IL4 expresada en E. coli recombinante a 64, 16, 4, 1 y 0,25 nM, con 0 nM (es decir, tampón solo) para duplicar la referencia a las curvas de unión tanto de la unión de IL4 como de IL13. La regeneración de la superficie de Proteína A fue con ácido fosfórico 100 mM. El ensayo se realizó a 25°C usando HBS-EP como tampón de corrida. Los datos se ajustaron a un modelo 1:1 inherente al software de análisis Biacore T100.

10 Los resultados de la unión a IL13 humana se muestran en la Tabla 10 y el resultado de la unión a IL4 humana se muestra en la Tabla 11.

Tabla 10

Nombre de la molécula	ka(M/s)	kd(1/s)	KD (nM)
BPC2222	1,31E+06	4,93E-04	0,376
BPC2223	1,32E+06	4,90E-04	0,372
BPC2230	1,31E+06	4,88E-04	0,373
BPC2231	1,30E+06	5,13E-04	0,394

Tabla 11

Nombre de la molécula	ka(M/s)	kd(1/s)	KD (nM)
BPC2222	1,06E+05	1,09E-04	1,027
BPC2223	8,59E+06	1,56E-04	0,018
BPC2230*	2,48E+07	2,48E-04	0,010
BPC2231*	4,03E+07	2,31E-04	0,006

*La constante de asociación para BPC2230 y 2231 está más allá de la sensibilidad de Biacore, pero el hecho de que no podemos analizar en forma precisa estos datos indica que probablemente la interacción con IL4 sea de gran afinidad con una rápida constante de asociación.

15 Ejemplo de referencia 11 – Afinidad de unión de mAbdAb que comprenden mAb de IL-13 CDRH3 original con longitudes variables del enlazador (BPC2222, BPC2231) y variante anti-mAb de IL-13 CDRH3 con longitudes variables del enlazador (BPC1085-1087) hacia IL-13 e IL-4 según lo evaluado por análisis BIAcore™

Método

20 Se inmovilizó Proteína A en un chip CM5 por acoplamiento de amina primaria; esta superficie se usó como superficie de captura para las moléculas de anticuerpo a ensayar. Se empleó IL13 humana expresada en E. coli a 256 nM solamente, se usó IL4 humana expresada en E. coli recombinante a 64, 16, 4 y 1 nM, con 0 nM (es decir, tampón solo) para duplicar la referencia a las curvas de unión para la unión de IL4 e IL13. La regeneración de la superficie de Proteína A fue con NaOH 50 mM. El ensayo se llevó a cabo a 25°C usando HBS-EP como tampón de corrida.

25 Los datos se ajustaron a un modelo 1:1 inherente al software de análisis Biacore T100.

Los resultados de la unión a IL13 humana se exponen en la Tabla, y los resultados de la unión a IL4 humana se exponen en la Tabla 13.

Tabla 12

Nombre de la molécula	ka(M/s)	kd(1/s)	KD (nM)
BPC2222	1,64E+05	5,15E-05	0,314
BPC2231	5,36E+08	1,16E-03	0,002
BPC1085	1,87E+07	8,97E-04	0,048
BPC1086	7,99E+07	1,64E-03	0,021
BPC1087	9,86E+07	1,79E-03	0,018

Las constantes de asociación para BPC108b y BPC1087 están más allá de la sensibilidad de Biacore, pero el hecho de que no pudimos analizar en forma precisa estos datos indica que probablemente la interacción con IL4 sea de gran afinidad con una rápida constante de asociación.

5 Tabla 13

Nombre de la molécula	ka(M/s)	kd(1/s)	KD (nM)
BPC2222	1,44E+06	4,44E-04	0,308
BPC2231	1,56E+06	4,95E-04	0,316
BPC1085	1,20E+06	6,39E-05	0,053
BPC1086	1,28E+06	6,57E-05	0,051
BPC1087	1,13E+06	6,42E-05	0,057

Ejemplo de referencia 12 – Estudios de factores de estrés de

10 Se dispuso una serie de mAbdAb en PBS o tampón de acetato 50 mM y se incubó a 37°C por hasta 14 días. Luego se analizó la presencia de un precipitado visual, agregado soluble y mantenimiento de la concentración de la molécula en disolución.

15 Los resultados indican que los mAbdAb que comprenden el dAb mutado (BPC1085, 1086, 1087) se comportaron de manera similar al dAb no mutado (BPC2222, 2223, 2230, 2231), ambas categorías de mAbdAb parecieron estables tanto en PBS como en tampón de acetato durante el período de incubación de dos semanas a 37°C, como lo indica la ausencia de cambio en la concentración de la proteína en las disoluciones. Además, se observó poco o ningún cambio para los niveles de agregados en las disolución y no se observó precipitación.

Ejemplo de referencia 13 – Efecto de longitud del enlazador en PK de rata y cyno

Se investigó la farmacocinética de BPC1085, BPC1086 y BPC1087 en estudios separados después de la administración IV a ratas. La PK de BPC1085 también se investigó en monos cynomologus después de la administración IV.

20 Se halló que la PK de las tres moléculas en la rata y de BPC1085 en el mono era coherente con aquella de un mAb estándar.

Ejemplo de referencia 14

25 Se expresó un panel de mAbdab a una diana diferente con un número de enlazadores con longitudes diferentes. Los sobrenadantes no caracterizados se sometieron a algunos experimentos de unión ELISA y estos resultados preliminares indican tendencias similares a aquellas descritas en este documento entre las distintas longitudes de los enlazadores.

Se expresó un segundo panel de mAbdab a una diana diferente con un número de enlazadores de distintas longitudes. Los sobrenadantes no caracterizados se sometieron a algunos experimentos de unión ELISA y estos resultados preliminares indican variabilidad entre las distintas longitudes de los enlazadores y dAb.

30 Breve descripción de las figuras

Figura 1: un gráfico que muestra la unión de las proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores GS y GS(TVAAPSGS)_{n=1-4} (BPC 2201, 2202, 2203, 2209 y BPC 2210) a IL-4 humana según lo determinado por ELISA.

35 Figura 2: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores GS y GS(TVAAPSGS)_{n=1-4} (BPC 2201, 2202, 2203, 2209 y BPC 2210) a IL-13 humana según lo determinado por ELISA.

Figura 3: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores (PAS)_{n=1-3}GS y (G₄S)_{n=1-3} (BPC 2204 a BPC 2208 y BPC 2220) a IL-4 humana según lo determinado por ELISA.

40 Figura 4: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores (PAS)_{n=1-3}GS y (G₄S)_{n=1-3} (BPC 2204 a BPC 2208 y BPC 2220) a IL-13 humana según lo determinado por ELISA.

Figura 5: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores (PAVPPP)_{n=1-3}GS, (TVSDVP)_{n=1-2}GS y (TGLDSP)_{n=1-3}GS (BPC 2211 a BPC 2215 y BPC 2217 a BPC 2219) a IL-4 humana según lo determinado por ELISA.

Figura 6: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores (PAVPPP)_{n=1-3}GS, (TVSDVP)_{n=1-2}GS y (TGLDSP)_{n=1-3}GS (BPC 2211 a BPC 2215 y BPC 2217 a BPC 2219) a IL-13 humana según lo determinado por ELISA.

5 Figura 7: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores GS y GS(TVAAPSGS)_{n=1-4}, (PAS)_{n=1-3}GS y (G₄S)_{n=1-3} (BPC 2221 a BPC 2231) a IL-4 humana según lo determinado por ELISA.

Figura 8: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores GS y GS(TVAAPSGS)_{n=1-4}, (PAS)_{n=1-3}GS y (G₄S)_{n=1-3} (BPC 2221 a BPC 2231) a IL-13 humana según lo determinado por ELISA.

10 Figura 9: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores (PAVPPP)_{n=1-3}GS y TVSDVPGS y (TGLDSP)_{n=2-3}GS (BPC 2234 a BPC 2237, BPC 2241 y BPC 2242) a IL-4 humana según lo determinado por ELISA.

15 Figura 10: un gráfico que muestra la unión de proteínas de unión al antígeno biespecífico purificado con enlazadores (PAVPPP)_{n=1-3}GS y TVSDVPGS y (TGLDSP)_{n=2-3}GS (BPC 2234 a BPC 2237, BPC 2241 y BPC 2242) a IL-13 humana según lo determinado por ELISA.

Figura 11: un gráfico que muestra la unión de mAbdAb purificados (BPC1085, BPC1086 y BPC1087) a IL-4 humana según lo determinado por ELISA. El mAb IL-4 control se etiqueta como 'pascolizumab'.

Figura 12: un gráfico que muestra la neutralización de IL-4 humana por mAbdAb purificados (BPC1085, BPC1086 y BPC1087) a IL-4 humana en el bioensayo de células TF-1. El mAb IL-4 control se etiqueta como 'pascolizumab'.

20 Figura 13: un gráfico que muestra la neutralización de IL-13 humana por mAbdAb purificados (BPC1085, BPC1086 y BPC1087) a IL-13 humana en el bioensayo de células TF-1. El mAb IL-4 control se etiqueta como 'pascolizumab'.

Figura 14: un gráfico que muestra la unión de BPC2651, BPC2652 y BPC2653 a TNFα según lo determinado por ELISA.

Tabla 14 – Lista de secuencias

Descripción	Identificador de secuencia (SEQ ID NO)	
	secuencia de aminoácidos	secuencia de ADN
anticuerpo de dominio anti-IL-13 DOM10-53-616	1	
cadena pesada de mAb anti-IL-4	2	
cadena ligera de mAb anti-IL-4	3	105
PascoH-GS-DOM10-53-616	4	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano - GS(TVAAPSGS) ₁ -DOM10-53-616	5	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano - GS(TVAAPSGS) ₂ -DOM10-53-616	6	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano - GS(TVAAPSGS) ₃ -DOM10-53-616	7	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano - GS(TVAAPSGS) ₄ -DOM10-53-616	8	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-GS(TVAAPSGS) ₅ -DOM10-53-616	9	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-GS(TVAAPSGS) ₆ -DOM10-53-616	10	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-(PAS) ₁ GS-DOM10-53-616	11	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-(PAS) ₂ GS-DOM10-53-616	12	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-(PAS) ₃ GS-DOM10-53-616	13	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-(G ₄ S) ₁ -DOM10-53-616	14	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-(G ₄ S) ₂ -DOM10-53-616	15	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-(G ₄ S) ₃ -DOM10-53-616	16	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-(PAVPPP) ₁ GS-DOM10-53-616	17	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-(PAVPPP) ₂ GS-DOM10-53-616	18	

Descripción	Identificador de secuencia (SEQ ID NO)	
	secuencia de aminoácidos	secuencia de ADN
cadena pesada de mAb IL-4anti-humano-(PAVPPP) ₃ GS-DOM10-53-616	19	
cadena pesada de mAb IL-4anti-humano-(TVSDVP) ₁ GS-DOM10-53-616	20	
cadena pesada de mAb IL-4anti-humano-(TVSDVP) ₂ GS-DOM10-53-616	21	
cadena pesada de mAb IL-4anti-humano-(TVSDVP) ₃ GS-DOM10-53-616	22	
cadena pesada de mAb IL-4anti-humano-(TGLDSP) ₁ GS-DOM10-53-616	23	
cadena pesada de mAb IL-4anti-humano-(TGLDSP) ₂ GS-DOM10-53-616	24	
cadena pesada de mAb IL-4anti-humano-(TGLDSP) ₃ GS-DOM10-53-616	25	
anticuerpo de dominio anti-IL-4 DOM9-155-154	26	
cadena ligera de anticuerpo anti-IL-13 (586)	27	
cadena pesada de anticuerpo anti-IL-13 (586)	28	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-GS-DOM9-155-154	29	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-GS(TVAAPSGS) ₁ -DOM9-155-154	30	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-GS(TVAAPSGS) ₂ -DOM9-155-154	31	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-GS(TVAAPSGS) ₃ -DOM9-155-154	32	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-GS(TVAAPSGS) ₄ -DOM9-155-154	33	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-GS(TVAAPSGS) ₅ -DOM9-155-154	34	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-GS(TVAAPSGS) ₆ -DOM9-155-154	35	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(PAS) ₁ GS-DOM9-155-154	36	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(PAS) ₂ GS-DOM9-155-154	37	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(PAS) ₃ GS-DOM9-155-154	38	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(G ₄ S) ₁ -DOM9-155-154	39	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(G ₄ S) ₂ -DOM9-155-154	40	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(G ₄ S) ₃ -DOM9-155-154	41	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(PAVPPP) ₁ GS-DOM9-155-154	42	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(PAVPPP) ₂ GS-DOM9-155-154	43	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(PAVPPP) ₃ GS-DOM9-155-154	44	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(TVSDVP) ₁ GS-DOM9-155-154	45	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(TVSDVP) ₂ GS-DOM9-155-154	46	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(TVSDVP) ₃ GS-DOM9-155-154	47	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(TGLDSP) ₁ GS-DOM9-155-154	48	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(TGLDSP) ₂ GS-DOM9-155-154	49	
cadena pesada de mAb anti-IL-13-(TGLDSP) ₃ GS-DOM9-155-154	50	
GS	51	
GS(TVAAPSGS) ₁	52	
GS(TVAAPSGS) ₂	53	
GS(TVAAPSGS) ₃	54	
GS(TVAAPSGS) ₄	55	
GS(TVAAPSGS) ₅	56	

Descripción	Identificador de secuencia (SEQ ID NO)	
	secuencia de aminoácidos	secuencia de ADN
GS(TVAAPSGS) ₆	57	
(PAS) ₁ GS	58	
(PAS) ₂ GS	59	
(PAS) ₃ GS	60	
(G ₄ S) ₁	61	
(G ₄ S) ₂	62	
(G ₄ S) ₃	63	
(PAVPPP) ₁ GS	64	
(PAVPPP) ₂ GS	65	
(PAVPPP) ₃ GS	66	
(TVSDVP) ₁ GS	67	
(TVSDVP) ₂ GS	68	
(TVSDVP) ₃ GS	69	
(TGLDSP) ₁ GS	70	
(TGLDSP) ₂ GS	71	
(TGLDSP) ₃ GS	72	
enlazador TVAAPSGS	73	
enlazador PAS	74	
enlazador TVAAPS	75	
enlazador PAVPPP	76	
enlazador TVSDVP	77	
enlazador TGLDSP	78	
cadena pesada 586H-TVAAPSGS-154	79	
DO M9-155-25	80	
DOM9-155-147	81	
DOM9-112-210	82	
DOM10-53-474	83	
Ejemplo de péptido de señalización	84	
DOM10-53-616 dAb-GSTVAAPS-cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano	85	
DOM10-53-616 dAb-GSASTKGPS-cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano	86	
DOM10-53-616 dAb-GSTVAAPS-cadena ligera de mAb IL-4 mAb anti-humano	87	
DOM10-53-616 dAb-GSASTKGPS-cadena ligera de mAb IL-4 anti-humano	88	
cadena ligera de mAb IL-4 anti-humano-TVAAPS-DOM 10-53-616 dAb	89	
cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-TVAAPS-DOM 10-53-616 dAb	90	
cadena pesada de mAb IL-5 mAb	91	
cadena ligera de mAb IL-5 mAb	92	
variante A1 Y100B Val humanizada anti IL13 (cadena pesada)	93	
829H-(TVAAPS) ₂ GS-154 L89Q	94	

Descripción	Identificador de secuencia (SEQ ID NO)	
	secuencia de aminoácidos	secuencia de ADN
829H-(TVAAPS) ₃ GS-154 L89Q	95	
829H-(TVAAPS) ₄ GS-154 L89Q	96	
DOM10-176-535	97	
829H-GS(TVAAPSGS) ₂ -154 L89Q	98	
829H-GS(TVAAPSGS) ₃ -154 L89Q	99	
829H-GS(TVAAPSGS) ₄ -154 L89Q	100	
IL-4 anti-humana DOM9-155-256	101	
IL-4 anti-humana DOM9-155-256, CDRH3	102	
cadena pesada PascoH-TVAAPSGS-PEP1-5-19	104	103
cadena pesada PascoH-GS(TVAAPS) ₂ -PEP1-5-19	107	106
cadena pesada PascoH-GS(TVAAPS) ₃ -PEP1-5-19	109	108
cadena pesada PascoH-GS(TVAAPS) ₄ -PEP1-5-19	111	110
enlazador (TVAAPS) ₂ GS	112	
enlazador (TVAAPS) ₃ GS	113	
enlazador (TVAAPS) ₄ GS	114	

SEQ ID NO:1

GVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSS

5 SEQ ID NO:2

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVLTMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:3

DIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVVDYDGDSYMNWYQQKPKGAPKLLIYAASNLESGI
PSRFGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQSNEDPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIIPP
SDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

SEQ ID NO:4

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVLTMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK GSGVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWVRQAPGK
GLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGY
DYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:5

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSGVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMG
 WVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA
 TAEDEPGYDYGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:6

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFP

5

PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSGVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF
 VFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAE
 DTAVYYCATAEDEPGYDYGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:7

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSGVQLLESGGGLVQPGGSLR
 LSCAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL
 QMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYGQGTTLTVSS

10

SEQ ID NO:8

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSGVQLLESGGGL
 VQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN
 SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:9

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSGVQ
LLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVK
 GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYGQGTTLTVSS

15

SEQ ID NO:10

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVA**
APSGSGVQLLESGGGLVQPGGSLRLS**CAASGFVFPWYDMGWVRQA**PGKGLEWVSSIDWHGKI
 TYYADSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMN**SLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:11

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**PASGSGVQLLES**GGGLVQPGGSLRLS**CAASGFVFPWYDMGWVRQA**
 PGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMN**SLRAEDTAVYYCATAEDE
 PGYDYWGQGTTLTVSS

5

SEQ ID NO:12

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**PASPASGSGVQLLES**GGGLVQPGGSLRLS**CAASGFVFPWYDMGWV**
RQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMN**SLRAEDTAVYYCATA
 EDEPGYDYWGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:13

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**PASPASPASGSGVQLLES**GGGLVQPGGSLRLS**CAASGFVFPWYDM**
GWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMN**SLRAEDTAVYYC
 ATAED**EPGYDYWGQGTTLTVSS**

10

SEQ ID NO:14

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGSGVQLLES**GGGLVQPGGSLRLS**CAASGFVFPWYDMGWVRQA**
 PGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN**SKNTLYLQMN**SLRAEDTAVYYCATAEDE
 PGYDYWGQGTTLTVSS

15

SEQ ID NO:15

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL

VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMG
WVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA
TAEDEPGYDYWGQGLTVTVSS

5 **SEQ ID NO:16**

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGSGVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFP
WYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:17

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGKPAVPPPGSGVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGW
RQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATA
EDEPGYDYWGQGLTVTVSS

10

SEQ ID NO:18

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGKPAVPPPPAVPPPPGSGVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPW
YDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
YYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:19

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGKPAVPPPPAVPPPPAVPPPPGSGVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAAS
GFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSS

15

SEQ ID NO:20

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**TVSDVPGSGVQ**LLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWV
 RQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATA
 EDEPGYDYWGQGTTLVTVSS

SEQ ID NO:21

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**TVSDVPTVSDVPGSGVQ**LLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPW
 YDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
 YYCATAEDEPGYDYWGQGTTLVTVSS

5

SEQ ID NO:22

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**TVSDVPTVSDVPTVSDVPGSGVQ**LLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS
 GFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR
 AEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGTTLVTVSS

SEQ ID NO:23

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**TGLDSPGSGVQ**LLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWV
 RQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATA
 EDEPGYDYWGQGTTLVTVSS

10

SEQ ID NO:24

QVTLRESGPALVKPTQTTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPGK**TGLDSPTGLDSPGSGVQ**LLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFVFPW
 YDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV
 YYCATAEDEPGYDYWGQGTTLVTVSS

15

SEQ ID NO:25

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNOVVLMTNMDFVDTATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK**TGLDSPTGLDSPTGLDSPGS**GVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAAS
 GFVFPWYDMGWRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR
 AEDTAVYYCATAEDEPGYDWGQGT LVTVS

SEQ ID NO:26

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRF
 SGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

5

SEQ ID NO:27

DIVMTQSPSLPVPPTGEPASISCRSSQNIVHINGNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKISDRFSG
 VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDVGIIYCFQGSHPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP
 PSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTTL
 SKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:28

QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSCASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYHYDDYAMDYWGQGT LVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

SEQ ID NO:29

QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSCASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYHYDDYAMDYWGQGT LVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWYQQK
 PGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQ
 TKVEIKR

15

SEQ ID NO:30

QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSCASGFYIKDTYMHWVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYHYDDYAMDYWGQGT LVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GSTVAAPSGS**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISD
 WLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCLQEGW
 GPPTFGQGTKVEIKR

20

SEQ ID NO:31

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
 RASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFAT
 YYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:32

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV
 GDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSS
 LPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

5

SEQ ID NO:33

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV
 GDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:34

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV
 GDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

10

SEQ ID NO:35

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV
 GDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

15

SEQ ID NO:36

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPASGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWY
 QQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTF
 GQGTKVEIKR

SEQ ID NO:37

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPASPASGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWL
 HWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGP
 PTFGQGTKVEIKR

5

SEQ ID NO:38

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPASPASPASGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIS
 DWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEG
 WGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:39

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWLHWY
 QQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTF
 GQGTKVEIKR

10

SEQ ID NO:40

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISD
 WLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGW
 GPPTFGQGTKVEIKR

15

SEQ ID NO:41

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGSGGGSGGGGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRAS
 RPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
 LQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:42

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPAVPPPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASRPISDWL
 HWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQEGWGP
 PTFGQGTKVEIKR

5

SEQ ID NO:43

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPAVPPPPAVPPPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASR
 PISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCL
 QEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:44

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKPAVPPPPAVPPPPAVPPPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTIT
 TCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF
 ATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

10

SEQ ID NO:45

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHVWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIIYDDYHYDDYYAMDYWGQGLTIVTS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTVSDVPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASRPISDWL
 HWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQEGWGP
 PTFGQGTKVEIKR

15

SEQ ID NO:46

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTVSDVPTVSDVPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASR
 PISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCL
 QEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:47

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTVSDVPTVSDVPTVSDVPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI
 TCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
 ATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

5

SEQ ID NO:48

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPISDWL
 HWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGP
 PTFGQGTKVEIKR

10

SEQ ID NO:49

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSPTGLDSPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASR
 PISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCL
 QEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:50

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFYIKDTYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
 KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHYDDYAMDYWGQGLVTVS
 SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
 LYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
 VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTGLDSPTGLDSPTGLDSPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI
 TCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
 ATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

15

SEQ ID NO:51

GS

SEQ ID NO:52

20

GSTVAAPSGS

SEQ ID NO:53
GSTVAAPSGSTVAAPSGS

5 **SEQ ID NO:54**
GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

10 **SEQ ID NO:55**
GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

SEQ ID NO:56
GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

15 **SEQ ID NO:57**
GSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGS

SEQ ID NO:58
PASGS

20 **SEQ ID NO:59**
PASPASGS

SEQ ID NO:60
PASPASPASGS

25 **SEQ ID NO:61**
GGGGS

SEQ ID NO:62
GGGGSGGGGS

30 **SEQ ID NO:63**
GGGGSGGGGSGGGGS

35 **SEQ ID NO:64**
PAVPPPGS

SEQ ID NO:65
PAVPPPPAVPPPGS

40 **SEQ ID NO:66**
PAVPPPPAVPPPPAVPPPGS

45 **SEQ ID NO:67**
TVSDVPGS

SEQ ID NO:68
TVSDVPTVSDVPGS

50 **SEQ ID NO:69**
TVSDVPTVSDVPTVSDVPGS

SEQ ID NO:70
TGLDSPGS

55 **SEQ ID NO:71**
TGLDSPTGLDSPGS

SEQ ID NO:72
TGLDSPTGLDSPTGLDSPGS

60 **SEQ ID NO:73**
TVAAPSGS

65 **SEQ ID NO:74**

PAS

SEQ ID NO:75
TVAAPS

SEQ ID NO:76
PAVPPP

SEQ ID NO:77
TVSDVP

SEQ ID NO:78
TGLDSP

SEQ ID NO:79 = 586H-TVAAPS-154 (cadena H)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDTYMHVVRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIDYDDYHYDDYAMDYWGQGLTVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**TVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASRPISDWL**
HWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGP
PTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO: 80 = DOM9-155-25
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASTLD SGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO: 81 = DOM9-155-147
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLYEGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO: 82 = DOM9-112-210
EVQLLES GGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFRNFGMGWVRQAPGKGLEWVSWIISSGTETYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSLGRFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 83 = DOM10-53-474
GVQLLES GGGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFAWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGEVTTYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO: 84 (Ejemplo de secuencia de péptidos de señalización)
MGWSCIIIFLVATATGVHS

SEQ ID NO: 85 = 616-TVAAPS-cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano
GVQLLES GGGVLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSSGSTVAA
PSQVTLRESGPALVKPTQTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKR
YNPSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWFYFDVWGRGTLTVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 86 = 616-ASTKG-cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano
GVQLLES GGGVLVQPGGSLRLSCAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYAD

SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSSGSASTK
GPSQVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWD DDK
RYNPSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNM DPVDATATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLTVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 87 = 616-GSTVAAPS-cadena ligera de mAb IL-4 anti-humano

GVQLLES GGGVLVQPGGSLRLS CAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSSGSTVAA
PSDIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVVDYDGDSYMNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLES
GIPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQSNEDPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

5

SEQ ID NO: 88 = 616-GSASTKG- cadena ligera de mAb IL-4 anti-humano

GVQLLES GGGVLVQPGGSLRLS CAASGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSSGSASTK
GPSDIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVVDYDGDSYMNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLE
SGIPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQSNEDPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLT
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 89 = cadena ligera de mAb IL-4 anti-humano-TVAAPS-616

DIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVVDYDGDSYMNWYQQKPGKAPKLLIYAASNLESGI
PSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQSNEDPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECTVAAPSGVQLLES GGGVLVQPGGSLRLS CA
SGFVFPWYDMGWVRQAPGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SL
RAEDTAVYYCATAEDEPGYDYWGQGLTVTVSS

10

SEQ ID NO: 90 = cadena pesada de mAb IL-4 anti-humano-TVAAPS-616 (cadena pesada)

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWD DDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNM DPVDATATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLTVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK **TVAAPS**GVQLLES GGGVLVQPGGSLRLS CAASGFVFPWYDMGWVRQ
APGKGLEWVSSIDWHGKITYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCATAED
EPGYDYWGQGLTVTVSS

15

SEQ ID NO: 91 = cadena pesada de mAb anti-IL-5

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTVSGFSLTSYVHWVRQPPGKGLEWLGVIWASGGTDYN SA
LMSRLSISKDTSRNQVVLMTNM DPVDATATYYCARDPPSSLLRLDYWGRGTLTVTVSSASTKG
PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPK
PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 92 = cadena ligera de mAb anti-IL-5

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLNLSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTITISSLQAEADVAVYYCQNVHSFPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT
LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 93

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFYDDYHVDYAMDYWGQGLTVTS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

5

SEQ ID NO: 94 (829H-(TVAAPS)₂GS-154 L89Q)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFYDDYHVDYAMDYWGQGLTVTS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASR
PISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITISSLQPEDFATYYCQ
QEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO: 95

829H-(TVAAPS)₃GS-154 L89Q

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFYDDYHVDYAMDYWGQGLTVTS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTTIT
TCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITISSLQPEDF
ATYYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

10

SEQ ID NO: 96

829H-(TVAAPS)₄GS-154 L89Q

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSFYDDYHVDYAMDYWGQGLTVTS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKTVAAPSTVAAPSTVAAPSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASV
GDRVTITCRASRPISDWLHWYQQKPGKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTITIS
LQPEDFATYYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

15

SEQ ID NO: 97

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQWIGPYLNWYQQKPGKAPKPLIYMGYWAPSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTITISSLQPEDFATYYCQQDLYPPFTFGQGTKVEIKR

20

SEQ ID NO: 98

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHVDYAMDYWGQGLTLTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQTQSPSSLSASVGDRTTITC
RASRPISDWLHWYQQKPKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT
YYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO: 99

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHVDYAMDYWGQGLTLTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQTQSPSSLSASV
GDRTTITCRASRPISDWLHWYQQKPKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL
LQPEDFATYYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

5

SEQ ID NO: 100

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFYIKDITYMHWRQAPGQGLEWMGTIDPANGNTKYVP
KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDDYHVDYAMDYWGQGLTLTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQTQS
PSSLSASVGDRTTITCRASRPISDWLHWYQQKPKAPKLLIAWASSLQGGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO:101

DIQTQSPSSLSASVGDRTTITCRASRPISDWLHWYQQKPKAPKLLIAWASSLQGGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQEGWGPPTFGQGTKVEIKR

10

SEQ ID NO:102

QPEGWGPPT

15

SEQ ID NO: 103 – secuencia de polinucleótidos de la cadena pesada BPC2626

CAGGTGACCCTGAGGGAGAGCGGCCCCGCCCTGGTGAAGCCCACCCAGACCCTGACCCTGAC
CTGCACCTTCAGCGGCTTTAGCCTCAGCACCTCCGGCATGGGCGTGAGCTGGATCAGGCAGC
CACCCGGCAAAGGCTGGAGTGGCTGGCCACATCTACTGGGACGACGACAAGAGGTACAAC
CCCAGCCTGAAGAGCCGGCTGACCATCAGCAAGGATACCAGCAGGAACCAGGTGGTGCTGAC
CATGACCAACATGGACCCCGTGGACACCGCTACCTACTACTGCGCCAGGAGGGAGACCGTCT
TCTACTGGTACTTCGACGTGTGGGGAAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACC
AAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGC
CCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG
CCCTGACCAGCGCGCTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG
AGCAGCGTGGTGACCGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAA
CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCC
ACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGA
TGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA
ATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGC
CCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGG
TGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAA
CAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGC
TGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAG
GCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGACCGTGGCCGC
CCCCCTCGGGATCCGACATCCAGATGACTCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCG
ATAGGGTGACCATTACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCGACAGCTACCTGCACTGGTACCAG
CAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAAGCTCCTGATCTACAGCGCCAGCGAGCTGCAGAGCGGCGT
GCCTAGCAGGTTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCATCTCCAGCCTGC
AGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTCGTGTGGAGGCCCTTCACCTTCGGC
CAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG

SEQ ID NO: 104 – secuencia de proteínas de la cadena pesada BPC2626

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVLTMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTFPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGKTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSIDSYLHWYQ
QKPGKAPKLLIYSASELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVWVRPFTFG
QGTKVEIKR

5

SEQ ID NO: 105 – secuencia de polinucleótidos de cadena ligera

GACATCGTGCTGACCCAGAGCCCCCTCTCCCTGAGCGCAAGCGTGGGCGATAGGGTGACCAT
CACCTGCAAGGCCAGCCAGAGCGTGGACTACGACGGCGACAGCTACATGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCAAAGTCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTCGAGTCAGGCATT
CCCAGCAGGTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTTCACAATCAGCAGCCTGCA
GCCCCAGGACATCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCAACGAGGACCCCTCCACCTTCGGAC
AGGGCACCAAGGTGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCC
AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCC
CCGGGAGGCCAAGGTGCACTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA
GCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGC
AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG
CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO: 106 – secuencia de polinucleótidos de la cadena ligera BPC2651

CAGGTGACCCTGAGGGAGAGCGGCCCCGCCCTGGTGAAGCCCACCCAGACCCTGACCCTGAC
 CTGCACCTTCAGCGGCTTTAGCCTCAGCACCTCCGGCATGGGCGTGAGCTGGATCAGGCAGC
 CACCCGGCAAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCACATCTACTGGGACGACGACAAGAGGTACAAC
 CCCAGCCTGAAGAGCCGGCTGACCATCAGCAAGGATACCAGCAGGAACCAGGTGGTGCTGAC
 CATGACCAACATGGACCCCGTGGACACCGCTACCTACTACTGCGCCAGGAGGGAGACCGTCT
 TCTACTGGTACTTCGACGTGTGGGGAAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACC
 AAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGC
 CCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG
 CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG
 AGCAGCGTGGTGACCGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAA
 CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCC
 ACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
 CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGA
 TGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA
 ATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG
 ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGC
 CCTGCCTGCCCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGG
 TGTACACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
 GTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAA
 CAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGC
 TGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGAG
 GCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGGATCTACCGT
 GGCAGCACCATCCGGATCTACCGTAGCAGCACCATCCGGATCCGACATCCAGATGACTCAGA
 GCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGGGTGACCATTACCTGCAGGGCCAGCCAG
 AGCATCGACAGCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGAT
 CTACAGCGCCAGCGAGCTGCAGAGCGGCGTGCCTAGCAGGTTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCA
 CCGACTTCACCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAG
 CAGGTGCTGTGGAGGCCCTTACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAGATCAAGAGG

SEQ ID NO: 107 – secuencia de proteínas de la cadena pesada BPC2651

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQ
 SIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ
 QVWVRPFTFGQGTKVEIKR

5

SEQ ID NO: 108 – secuencia de polinucleótidos de la cadena pesada BPC2652

CAGGTGACCCTGAGGGAGAGCGGCCCCGCCCTGGTGAAGCCCACCCAGACCCTGACCCTGAC
 CTGCACCTTCAGCGGCTTTAGCCTCAGCACCTCCGGCATGGGCGTGAGCTGGATCAGGCAGC
 CACCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGCTGGCCACATCTACTGGGACGACGACAAGAGGTACAAC
 CCCAGCCTGAAGAGCCGCTGACCATCAGCAAGGATACCAGCAGGAACCAGGTGGTGCTGAC
 CATGACCAACATGGACCCCGTGGACACCGCTACCTACTACTGCGCCAGGAGGGAGACCGTCT
 TCTACTGGTACTTCGACGTGTGGGGAAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACC
 AAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGC
 CCTGGGCTGCCGTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAG
 CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTG
 AGCAGCGTGGTGACCGTGGCCAGCAGCAGCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAA
 CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCC
 ACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
 CCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGGA
 TGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA
 ATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG
 ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGC
 CCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGG
 TGTACACCTTCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
 GTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAA
 CAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGC
 TGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGTGCTCCGTGATGCACGAG
 GCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGGATCTACCGT
 GGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCACAGTAGCTGCTCCTTCTG
 GATCCGACATCCAGATGACTCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGGGTG
 ACCATTACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCGACAGCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAGCC
 CGGAAAGGCCCCCAAGCTCCTGATCTACAGCGCCAGCGAGCTGCAGAGCGGCGTGCCTAGCA
 GGTTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAG
 GACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGTGGAGGCCCTTACCTTCGGCCAGGGCAC
 CAAGGTGGAGATCAAGAGG

SEQ ID NO: 109 - secuencia de proteínas de la cadena pesada BPC2652

QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
 PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATYYCARRETVFYWYFDVWGRGTLVTVSSAST
 KGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
 SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
 VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
 ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSLSASVGRV
 TITCRASQSIDSYLHWYQQKPGKAPKLLIYSASELQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE
 DFATYYCQQVVRPFTFGQGTKVEIKR

5

SEQ ID NO: 110 – secuencia de polinucleótidos de la cadena pesada BPC2653

CAGGTGACCCTGAGGGAGAGCGGCCCCGCCCTGGTGAAGCCCACCCAGACCCTGACCCTGAC
CTGCACCTTCAGCGGCTTTAGCCTCAGCACCTCCGGCATGGGCGTGAGCTGGATCAGGCAGC
CACCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGCTGGCCACATCTACTGGGACGACGACAAGAGGTACAAC
CCCAGCCTGAAGAGCCGCTGACCATCAGCAAGGATACCAGCAGGAACCAGGTGGTGCTGAC
CATGACCAACATGGACCCCGTGGACACCGCTACCTACTACTGCGCCAGGAGGGAGACCGTCT
TCTACTGGTACTTCGACGTGTGGGGAAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACC
AAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGC
CCTGGGCTGCCGTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAG
CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCGCTGTACAGCCTG
AGCAGCGTGGTGACCGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAA
CCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCC
ACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
CCCAAGCCTAAGGACACCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGGA
TGTGAGCCACGAGGACCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACA
ATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGC
CCTGCCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAGCCCCAGG
TGTACACCTTCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAA
CAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGC
TGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGTGCTCCGTGATGCACGAG
GCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGCAAGGGATCTACCGT
GGCAGCACCATCAGGATCTACCGTGGCAGCACCATCAGGTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTG
GTTCAACAGTAGCTGCTCCTTCTGGATCCGACATCCAGATGACTCAGAGCCCCAGCAGCCTG
AGCGCCAGCGTGGGCGATAGGGTGACCATACCTGCAGGGCCAGCCAGAGCATCGACAGCTA
CCTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGAAAGGCCCCCAAGCTCCTGATCTACAGCGCCAGCG
AGCTGCAGAGCGGCGTGCTAGCAGGTTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTG
ACCATCTCCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGGTGCTGTGGAG
GCCCTTCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGG

SEQ ID NO: 111- secuencia de proteínas de la cadena pesada BPC2653

QVTLLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPPGKGLEWLAHIYWDDDKRYN
PSLKSRLTISKDTSRNQVVLMTNMDPVDATATYYCARRETVFYWYFDVWGRGLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHITCPPCPAPELLGGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGKGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSTVAAPSGSDIQMTQSPSSL
SASVGRVTITCRASQSIDSYLHWYQQKPKGAPKLLIYSASELQSGVPSRFSQSGSGTDFTL
TISSLQPEDFATYYCQQVWRPFTFGQGTKVEIKR

5 **SEQ ID NO:112**
TVAAPSTVAAPSGS

SEQ ID NO:113
TVAAPSTVAAPSTVAAPSGS

10 **SEQ ID NO:114**
TVAAPSTVAAPSTVAAPSTVAAPSGS
<110> GLAXO GROUP LIMITED Paul Andrew HAMBLIN Alan Peter LEWIS Martin Anibal ORECCHIA Radha SHAH
<120> PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENOS
15 <130> PB63685 WO
<150> 61/181893
<151> 2009-05-28
<160> 114
<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
20 <210> 1
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
<400> 1

Gly Val Gln Leu Leu 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 Val Phe Pro Trp Tyr
 20 25 30
 Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 2

<211> 445

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Humanizado

<400> 2

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val
 65 70 75 80

10

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 3

<211> 216

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Humanizado

10 <400> 3

Asp Ile Val Leu 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 Asp Tyr Asp
20 25 30
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe
50 55 60

...

<210> 4

<211> 565

15 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 4

Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
			20					25				30			
Gly	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
	35					40					45				
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Tyr	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ser
50					55						60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Arg	Asn	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	Arg	Arg	Glu	Thr	Val	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly
			100					105					110		
Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
	115						120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
130					135						140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145				150						155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165					170						175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
	195					200					205				
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
210					215						220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			245						250					255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260					265					270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
	275						280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Val	Val	Ser

290	295	300
Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys	
305	310	315
Cys Lys Val Ser	Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile	320
	325	330
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		335
	340	345
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		350
	355	360
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		365
	370	375
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		380
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		400
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		415
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly		430
	435	440
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser		445
	450	455
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp		460
465	470	475
Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser		480
	485	490
Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		495
	500	505
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu		510
	515	520
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		525
	530	535
Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		540
545	550	555
Val Thr Val Ser Ser		560
	565	

<210> 5

<211> 573

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 5

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln	
1	5
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser	10
	20
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	25
	30
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser	35
	40
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val	45
65	50
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr	55
	60
Cys Ala Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly	65
	70
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser	75
	80
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala	85
	90
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val	95
	100
	105
	110
	115
	120
	125
	130
	135
	140

145					150					155				160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
				165					170					175
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
				180					185					190
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
				195					200					205
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
				210					215					220
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
				225					230					235
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				245					250					255
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
				260					265					270
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
				275					280					285
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Val	Val	Ser
				290					295					300
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
				305					310					315
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
				325					330					335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
				340					345					350
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
				355					360					365
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
				370					375					380
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
				385					390					395
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405					410					415
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
				420					425					430
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Ser
				435					440					445
Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly
				450					455					460
Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala
				465					470					475
Gly	Phe	Val	Phe	Pro	Trp	Tyr	Asp	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala
				485					490					495
Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ser	Ile	Asp	Trp	His	Gly	Lys
				500					505					510
Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg
				515					520					525
Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala
				530					535					540
Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Ala	Glu	Asp	Glu	Pro	Gly
				545					550					555
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		560
				565					570					

<210> 6

<211> 581

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 6

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln

1	5	10	15
Thr Leu Thr	Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser		
	20	25	30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
	35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser			
	50	55	60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val			
	65	70	75
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr			
	85	90	95
Cys Ala Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly			
	100	105	110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
	115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala			
	130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
	145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
	180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
	225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser			
	290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
	305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
	325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
	340	345	350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
	355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
	370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
	385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr			
	435	440	445
Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Gly			
	450	455	460
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser			
	465	470	475
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp			
	485	490	495
Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser			
	500	505	510
Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
	515	520	525
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu			
	530	535	540
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
	545	550	555
Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
	565	570	575
Val Thr Val Ser Ser			
	580		

<210> 7

<211> 589

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

5

<400> 7

Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
			20					25					30		
Gly	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Tyr	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50				55						60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Arg	Asn	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	Arg	Arg	Glu	Thr	Val	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly
			100					105					110		
Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
	130				135						140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165						170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
		180						185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
	195						200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
210					215						220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			245						250					255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260					265					270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
		275					280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Val	Val	Ser	
290						295				300					
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			325						330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355					360					365			

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr
 435 440 445
 Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr
 450 455 460
 Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Gly Val Gln Leu Glu Ser Gly Gly
 465 470 475 480
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 485 490 495
 Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
 500 505 510
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile
 515 520 525
 Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 530 535 540
 Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 545 550 555 560
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr
 565 570 575
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 580 585

<210> 8

<211> 597

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 8

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr
 435 440 445
 Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr
 450 455 460
 Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Gly
 465 470 475 480
 Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 485 490 495
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp
 500 505 510
 Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 515 520 525
 Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 530 535 540
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 545 550 555 560
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 565 570 575
 Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 580 585 590
 Val Thr Val Ser Ser
 595

<210> 9

<211> 605

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 9

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr
 435 440 445
 Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr
 450 455 460
 Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr
 465 470 475 480
 Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
 485 490 495
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 500 505 510
 Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
 515 520 525
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile
 530 535 540
 Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 545 550 555 560
 Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 565 570 575
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr
 580 585 590
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 595 600 605

<210> 10
 <211> 613
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

5

<400> 10

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1          5          10          15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20          25          30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35          40          45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50          55          60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100          105          110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115          120          125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130          135          140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145          150          155          160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165          170          175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180          185          190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195          200          205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210          215          220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225          230          235          240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245          250          255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260          265          270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275          280          285          290
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
295          300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305          310          315          320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325          330          335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340          345          350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355          360          365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

```

```

      370              375              380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385              390              395              400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
      405              410              415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
      420              425              430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr
      435              440              445
Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr
      450              455              460
Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr
465              470              475              480
Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Gly
      485              490              495
Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
      500              505              510
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp
      515              520              525
Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
530              535              540
Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
545              550              555              560
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
      565              570              575
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
      580              585              590
Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
595              600              605
Val Thr Val Ser Ser
610

```

<210> 11

<211> 568

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 11

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1      5      10      15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
      20      25      30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
      35      40      45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50      55      60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
      100      105      110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
      115      120      125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130      135      140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145      150      155      160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
      165      170      175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

```

```

180      185      190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195      200      205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210      215      220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225      230      235      240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245      250      255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260      265      270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275      280      285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
290      295      300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305      310      315      320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325      330      335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340      345      350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355      360      365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370      375      380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385      390      395      400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405      410      415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420      425      430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Ala Ser
435      440      445
Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
450      455      460
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro
465      470      475      480
Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
485      490      495
Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp
500      505      510
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
515      520      525
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
530      535      540
Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
545      550      555      560
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
565

```

<210> 12

<211> 569

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 12

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1      5      10      15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20      25      30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

```

35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Tyr	Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser	
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr	Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val	
65	70	75
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr		80
	85	90
Cys Ala Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly		95
	100	105
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		110
	115	120
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		125
	130	135
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		140
	145	150
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		155
	165	170
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		175
	180	185
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		190
	195	200
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		205
	210	215
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		220
	225	230
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		235
	245	250
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		255
	260	265
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		270
	275	280
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser		285
	290	295
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		300
	305	310
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		315
	325	330
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		335
	340	345
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		350
	355	360
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		365
	370	375
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		380
	385	390
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		395
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		415
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Asp Ala		430
	435	440
Ser Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln		445
	450	455
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe		460
	465	470
Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu		475
	485	490
Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Ala		495
	500	505
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn		510
	515	520
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val		525
	530	535
Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly		540
	545	550
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		555
	560	
	565	

<210> 13

<211> 570

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

<400> 13

Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
			20					25					30		
Gly	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Tyr	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Arg	Asn	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	Arg	Arg	Glu	Thr	Val	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly
			100					105					110		
Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
	130					135						140			
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165						170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
		180						185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
	195						200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
	210					215					220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			245						250					255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260					265						270	
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
	275						280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Val	Val	Ser	
	290					295				300					
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			325						330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345						350	
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355					360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
	370					375					380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
				405					410					415	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420						425				430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Pro	Asp	Asp
		435					440					445			
Ala	Ser	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val
	450					455					460				
Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Val
				470						475					480
Phe	Pro	Trp	Tyr	Asp	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly
				485					490					495	
Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ser	Ile	Asp	Trp	His	Gly	Lys	Ile	Thr	Tyr	Tyr
		500						505					510		
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys
		515					520					525			
Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala
	530					535					540				
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Ala	Glu	Asp	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Tyr	Trp
545					550					555					560
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
				565					570						

<210> 14
 <211> 568
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Proteína de fusión

<400> 14
 Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

10

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445
Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
450 455 460
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro
465 470 475 480
Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
485 490 495
Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp
500 505 510
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
515 520 525
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
530 535 540
Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
545 550 555 560
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
565

<210> 15

<211> 573

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 15

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
435 440 445
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly
450 455 460
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
465 470 475 480
Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
485 490 495
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile
500 505 510
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
515 520 525
Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
530 535 540
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr
545 550 555 560
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
565 570

<210> 16

<211> 578

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 16

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Val Gln Leu
 450 455 460
 Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
 465 470 475 480
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp
 485 490 495
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp
 500 505 510
 Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
 515 520 525
 Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
 530 535 540
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu
 545 550 555 560
 Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 565 570 575
 Ser Ser
 <210> 17
 <211> 571

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

5

<400> 17
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

```

          340          345          350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
          355          360          365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
          370          375          380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385          390          395          400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
          405          410          415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
          420          425          430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Ala Val
          435          440          445
Pro Pro Pro Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
          450          455          460
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
465          470          475          480
Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
          485          490          495
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr
          500          505          510
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
          515          520          525
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
          530          535          540
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr
545          550          555          560
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          565          570

```

<210> 18

<211> 577

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 18

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1          5          10          15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
          20          25          30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
          35          40          45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
          50          55          60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
          100          105          110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
          115          120          125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
          130          135          140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145          150          155          160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
          165          170          175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
          180          185          190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

```

```

      195              200              205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
  210              215              220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225              230              235              240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
      245              250              255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
      260              265              270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
      275              280              285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
  290              295              300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305              310              315              320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
      325              330              335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
      340              345              350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
      355              360              365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
  370              375              380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385              390              395              400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
      405              410              415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
      420              425              430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Ala Val
      435              440              445
Pro Pro Pro Pro Ala Val Pro Pro Pro Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu
      450              455              460
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
465              470              475              480
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val
      485              490              495
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp
      500              505              510
His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
      515              520              525
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
      530              535              540
Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp
545              550              555              560
Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
      565              570              575
Ser

```

<210> 19

<211> 583

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 19

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
  1              5              10              15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
      20              25              30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

```

35	40	45
Trp Leu Ala His Ile Tyr	Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser	
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr	Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val	
65	70	75
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr		80
	85	90
Cys Ala Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly		95
	100	105
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		110
	115	120
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		125
	130	135
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		140
	145	150
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		155
	165	170
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		175
	180	185
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		190
	195	200
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		205
	210	215
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		220
	225	230
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		235
	245	250
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		255
	260	265
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		270
	275	280
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser		285
	290	295
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		300
	305	310
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		315
	325	330
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		335
	340	345
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		350
	355	360
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		365
	370	375
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		380
	385	390
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		395
	405	410
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		415
	420	425
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Pro Ala Val		430
	435	440
Pro Pro Pro Pro Ala Val Pro Pro Pro Ala Val Pro Pro Pro Gly		445
	450	455
Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Glu Leu Val Gln Pro Gly		460
	465	470
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp		475
	485	490
Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp		495
	500	505
Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser		510
	515	520
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu		525
	530	535
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		540
	545	550
Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		555
	565	570
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		575
	580	

<210> 20

<211> 571

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

<400> 20

Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
			20					25					30		
Gly	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
	35					40					45				
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Tyr	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ser
50					55						60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Arg	Asn	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	Arg	Arg	Glu	Thr	Val	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly
			100					105					110		
Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
	115					120						125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
130					135					140					
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145				150						155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165					170					175		
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
	180						185						190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
	195					200						205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
210					215						220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225				230						235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			245						250					255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260					265					270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
	275						280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Val	Val	Ser
290					295						300				
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305				310						315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
	355						360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
370					375						380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385				390						395					400

Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ser
 435 440 445
 Asp Val Pro Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 450 455 460
 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 465 470 475 480
 Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 485 490 495
 Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr
 500 505 510
 Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 515 520 525
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 530 535 540
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr
 545 550 555 560
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 565 570

<210> 21

<211> 577

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 21

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ser
435 440 445
Asp Val Pro Thr Val Ser Asp Val Pro Gly Ser Gly Val Gln Leu Leu
450 455 460
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
465 470 475 480
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val
485 490 495
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp
500 505 510
His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
515 520 525
Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
530 535 540
Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp
545 550 555 560
Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
565 570 575

Ser
<210> 22
<211> 583
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

10 <400> 22
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ser
 435 440 445
 Asp Val Pro Thr Val Ser Asp Val Pro Thr Val Ser Asp Val Pro Gly
 450 455 460
 Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 465 470 475 480
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp
 485 490 495
 Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 500 505 510
 Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
 515 520 525
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 530 535 540
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 545 550 555 560
 Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 565 570 575
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 580

<210> 23

<211> 571

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 23

Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
			20					25					30		
Gly	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Tyr	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ser
50						55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Arg	Asn	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	Arg	Arg	Glu	Thr	Val	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly
			100					105					110		
Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
130					135						140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165					170						175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
		180						185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
		195				200						205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
210					215						220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			245					250						255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260					265						270	
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
		275				280					285				
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Val	Val	Ser	
290					295					300					
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			325						330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355				360						365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
370					375						380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405						410					415	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Gly	Leu
		435					440					445			
Asp	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
450					455					460					
Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
465					470					475					480
Val	Phe	Pro	Trp	Tyr	Asp	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
			485						490					495	
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ser	Ile	Asp	Trp	His	Gly	Lys	Ile	Thr	Tyr
		500						505					510		
Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser
		515					520					525			
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr
530					535						540				
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Ala	Glu	Asp	Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Tyr
545					550					555					560
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
				565					570						

<210> 24
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Proteína de fusión

<400> 24
 Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

10

305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355				360					365				
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
	370					375				380					
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385					390					395				400	
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
				405					410					415	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Thr	Gly	Leu
	435					440				445					
Asp	Ser	Pro	Thr	Gly	Leu	Asp	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	Val	Gln	Leu	Leu
	450				455					460					
Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser
465				470					475					480	
Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Val	Phe	Pro	Trp	Tyr	Asp	Met	Gly	Trp	Val
				485				490						495	
Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ser	Ile	Asp	Trp
			500					505					510		
His	Gly	Lys	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr
	515						520					525			
Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Met	Asn	Ser	
	530					535					540				
Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Ala	Glu	Asp
545				550						555				560	
Glu	Pro	Gly	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser
				565					570					575	

<210> 25
<211> 583
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

10	<400>	25																
	Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln		
	1				5					10					15			
	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser		
				20					25				30					
	Gly	Met	Gly	Val	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu		
			35					40					45					
	Trp	Leu	Ala	His	Ile	Tyr	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ser		
	50					55						60						
	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Arg	Asn	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	Arg	Arg	Glu	Thr	Val	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly		
				100					105					110				
	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser		
			115					120					125					
	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala		
	130					135						140						
	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val		

```

145          150          155          160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
          165          170          175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
          180          185          190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
          195          200          205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
          210          215          220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
          225          230          235          240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
          245          250          255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
          260          265          270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
          275          280          285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
          290          295          300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
          305          310          315          320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
          325          330          335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
          340          345          350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
          355          360          365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
          370          375          380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
          385          390          395          400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
          405          410          415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
          420          425          430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Gly Leu
          435          440          445
Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Gly
          450          455          460
Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
          465          470          475          480
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp
          485          490          495
Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
          500          505          510
Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
          515          520          525
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
          530          535          540
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
          545          550          555          560
Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
          565          570          575
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          580

```

<210> 26

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 26

```

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 Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly 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 Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 27

<211> 219

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Humanizado

10 <400> 27

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ile
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asp 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 Asp Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 28

<211> 449

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Humanizado

20 <400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr

			20					25					30			
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe	
	50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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		
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met	
			100					105					110			
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	
		115					120					125				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	
	130					135					140					
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	
145					150					155					160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	
				165					170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	
			180					185					190			
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	
		195					200					205				
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	
	210					215					220					
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	
225					230					235					240	
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	
				245					250					255		
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	
			260					265					270			
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
		275					280					285				
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
	290					295					300					
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
305					310					315					320	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
				325					330					335		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
			340					345					350			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
		355					360					365				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
	370					375					380					

<210> 29
<211> 559
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

10 <400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
450 455 460
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile
465 470 475 480
Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
485 490 495
Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg
500 505 510
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
515 520 525
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp
530 535 540
Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
545 550 555

<210> 30

<211> 567

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

<400> 30

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180						185					190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215					220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				245					250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260					265						270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		275					280						285		
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
						295						300			
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375						380			

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
 450 455 460
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
 465 470 475 480
 Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln
 485 490 495
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser
 500 505 510
 Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 515 520 525
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
 530 535 540
 Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
 545 550 555 560
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 565

<210> 31

<211> 575

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 31

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro
450 455 460
Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
465 470 475 480
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile
485 490 495
Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
500 505 510
Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg
515 520 525
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
530 535 540
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp
545 550 555 560
Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
565 570 575

<210> 32

<211> 583

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 32

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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

Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro
450 455 460
Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
465 470 475 480
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
485 490 495
Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln
500 505 510
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser
515 520 525
Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
530 535 540
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
545 550 555 560
Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
565 570 575
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
580

<210> 33

<211> 591

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 33

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
			165						170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185						190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215						220			
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
			245						250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260					265						270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		275					280					285			
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	290					295						300			
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325						330				335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385				390						395					400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405					410					415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420					425					430		
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
		435					440					445			
Lys	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro

```

      450      455      460
Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro
465      470      475      480
Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
      485      490      495
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile
      500      505      510
Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
      515      520      525
Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg
      530      535      540
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
545      550      555      560
Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp
      565      570      575
Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      580      585      590

```

<210> 34

<211> 599

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 34

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20      25      30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100      105      110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115      120      125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
      130      135      140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145      150      155      160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165      170      175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
      180      185      190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
      195      200      205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
      210      215      220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225      230      235      240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
      245      250      255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
      260      265      270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
      275      280      285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

```

```

      290      295      300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305      310      315      320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
      325      330      335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
      340      345      350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
      355      360      365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
      370      375      380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385      390      395      400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
      405      410      415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
      420      425      430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      435      440      445
Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro
      450      455      460
Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro
465      470      475      480
Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
      485      490      495
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
      500      505      510
Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln
      515      520      525
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser
      530      535      540
Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
545      550      555      560
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
      565      570      575
Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
      580      585      590
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
595

```

<210> 35

<211> 607

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 35

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20      25      30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100      105      110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

```

[illegible]

<210> 36

<211> 562

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 36

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105						110	
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
			165						170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180						185					190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215					220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
			245						250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260					265						270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		275					280						285		
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	290					295						300			
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			325						330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		340						345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385					390					395					400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
			405						410					415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420					425					430		
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
		435					440						445		
Lys	Pro	Ala	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
	450					455					460				
Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser
465					470					475					480
Arg	Pro	Ile	Ser	Asp	Trp	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
			485						490					495	
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val
		500						505					510		
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
		515					520					525			
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln
	530					535					540				
Glu	Gly	Trp	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
545					550					555					560
Lys	Arg														

<210> 37
 <211> 563
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Proteína de fusión

<400> 37
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

10

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys Pro Asp Ala Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
 450 455 460
 Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
 465 470 475 480
 Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 485 490 495
 Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly
 500 505 510
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 515 520 525
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu
 530 535 540
 Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 545 550 555 560
 Ile Lys Arg

<210> 38

<211> 564

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 38

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys Pro Asp Asp Ala Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
450 455 460
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
465 470 475 480
Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
485 490 495
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly
500 505 510
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
515 520 525
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
530 535 540
Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
545 550 555 560
Glu Ile Lys Arg

<210> 39

<211> 562

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 39

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 450 455 460
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 465 470 475 480
 Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 485 490 495
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val
 500 505 510
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 515 520 525
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 530 535 540
 Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 545 550 555 560
 Lys Arg

<210> 40

<211> 567

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10

<400> 40

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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		
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185					190		
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
	195						200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210				215						220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225				230						235				240	
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				245					250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260					265					270		
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
	275							280					285		
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	290					295					300				
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		340						345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385					390					395				400	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys

```

                405                410                415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
                420                425                430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                435                440                445
Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
                450                455                460
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
465                470                475                480
Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln
                485                490                495
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser
                500                505                510
Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
                515                520                525
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
                530                535                540
Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
545                550                555                560
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
                565

```

<210> 41
 <211> 572
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de fusión

10 <400> 41

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
          20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
          100         105         110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
          115         120         125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
          130         135         140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145         150         155         160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
          165         170         175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
          180         185         190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
          195         200         205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
          210         215         220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225         230         235         240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
          245         250         255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

```

				260					265					270		
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
		275					280					285				
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
		290				295					300					
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
305					310					315					320	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
			325						330						335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
			340					345						350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
		355					360					365				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
		370				375					380					
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
385					390					395					400	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	
				405					410						415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			420					425						430		
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
		435					440					445				
Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
		450				455					460					
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
465					470					475					480	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg	Pro	Ile	Ser	Asp	Trp	
				485					490						495	
Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
			500					505						510		
Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
		515					520					525				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
		530				535					540					
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Glu	Gly	Trp	Gly	Pro	Pro	
545					550					555					560	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg					
				565					570							

<210> 42
<211> 565
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

10	<400> 42															
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
	1				5					10					15	
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
				20					25					30		
	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35					40					45			
	Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50						55					60				
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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	
	Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
				100					105					110		
	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr

```

      115              120              125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
   130              135              140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145              150              155              160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
   165              170              175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
   180              185              190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
   195              200              205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210              215              220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225              230              235              240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
   245              250              255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
   260              265              270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
   275              280              285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290              295              300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305              310              315              320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
   325              330              335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
   340              345              350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
   355              360              365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370              375              380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385              390              395              400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
   405              410              415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
   420              425              430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
   435              440              445
Lys Pro Ala Val Pro Pro Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
450              455              460
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
465              470              475              480
Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
   485              490              495
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln
   500              505              510
Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
515              520              525
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
530              535              540
Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
545              550              555              560
Val Glu Ile Lys Arg
      565

```

<210> 43

<211> 571

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 43

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
 Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys Pro Ala Val Pro Pro Pro Pro Ala Val Pro Pro Pro Gly Ser Asp
 450 455 460
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 465 470 475 480
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu
 485 490 495
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala
 500 505 510
 Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 515 520 525
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 530 535 540
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr
 545 550 555 560
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 565 570

<210> 44

<211> 577

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

5

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys Pro Ala Val Pro Pro Pro Ala Val Pro Pro Pro Ala Val
450 455 460
Pro Pro Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
465 470 475 480
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg
485 490 495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
500 505 510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
515 520 525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
530 535 540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu
545 550 555 560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565 570 575
Arg

<210> 45

<211> 565

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys Thr Val Ser Asp Val Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
450 455 460
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
465 470 475 480
Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
485 490 495
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln
500 505 510
Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
515 520 525
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
530 535 540
Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
545 550 555 560
Val Glu Ile Lys Arg
565

<210> 46

<211> 571

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 46

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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 Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys Thr Val Ser Asp Val Pro Thr Val Ser Asp Val Pro Gly Ser Asp
 450 455 460
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 465 470 475 480
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu
 485 490 495
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala
 500 505 510
 Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 515 520 525
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 530 535 540
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr
 545 550 555 560
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

565

570

<210> 47

<211> 577

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10

<400> 47

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180						185					190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210				215						220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225				230						235				240	
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				245					250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260					265					270		
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		275					280					285			
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	290					295						300			
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315				320	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385					390					395				400	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405					410				415		
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu

```

      420      425      430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      435      440      445
Lys Thr Val Ser Asp Val Pro Thr Val Ser Asp Val Pro Thr Val Ser
      450      455      460
Asp Val Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
465      470      475      480
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg
      485      490      495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
      500      505      510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
      515      520      525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
530      535      540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu
545      550      555      560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      565      570      575

```

Arg

<210> 48

<211> 565

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 48

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20      25      30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100      105      110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115      120      125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130      135      140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145      150      155      160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165      170      175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180      185      190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195      200      205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210      215      220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225      230      235      240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
      245      250      255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

```

```

                260                265                270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
      275                280                285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
      290                295                300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                310                315                320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
      325                330                335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
      340                345                350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
      355                360                365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
      370                375                380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                390                395                400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
      405                410                415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
      420                425                430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      435                440                445
Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
      450                455                460
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
465                470                475                480
Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
      485                490                495
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln
      500                505                510
Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
      515                520                525
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
      530                535                540
Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
545                550                555                560
Val Glu Ile Lys Arg
      565

```

<210> 49

<211> 571

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 49

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
  1                5                10                15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20                25                30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35                40                45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50                55                60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100                105                110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

```

```

      115              120              125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
      130              135              140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145      150              155              160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165              170              175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
      180              185              190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
      195              200              205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210      215              220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225      230              235              240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
      245              250              255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
      260              265              270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
      275              280              285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290      295              300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305      310              315              320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
      325              330              335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
      340              345              350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
      355              360              365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370      375              380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385      390              395              400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
      405              410              415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
      420              425              430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      435              440              445
Lys Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Gly Ser Asp
450      455              460
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
465      470              475              480
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu
      485              490              495
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala
500      505              510
Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
      515              520              525
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
530      535              540
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr
545      550              555              560
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      565              570

```

<210> 50

<211> 577

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 50

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105						110	
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185						190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
	195						200						205		
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215					220				
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225				230						235				240	
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
			245					250						255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
		260						265						270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
	275							280				285			
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	290					295					300				
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315				320	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			325						330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		340						345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	355						360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385				390						395				400	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
			405						410					415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420					425					430		
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
	435						440					445			
Lys	Thr	Gly	Leu	Asp	Ser	Pro	Thr	Gly	Leu	Asp	Ser	Pro	Thr	Gly	Leu
	450					455					460				
Asp	Ser	Pro	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu
465				470						475				480	
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Arg
			485					490					495		
Pro	Ile	Ser	Asp	Trp	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
			500					505					510		
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Ala	Trp	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro
	515						520					525			
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
	530					535					540				
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Glu
545				550						555				560	
Gly	Trp	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			565					570					575		
Arg															

<210> 51
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Enlazador
 <400> 51
 Gly Ser
 1
 10
 <210> 52
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Enlazador
 <400> 52
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
 1 5 10
 20
 <210> 53
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Enlazador
 <400> 53
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 1 5 10 15
 30
 Gly Ser
 <210> 54
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Enlazador
 <400> 54
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 1 5 10 15
 40
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
 20 25
 <210> 55
 <211> 34
 <212> PRT
 45
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 50
 <400> 55
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 20 25 30
 Gly Ser
 <210> 56
 <211> 42
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 5
 <400> 56
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 20 25 30
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
 35 40
 <210> 57
 <211> 50
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 15
 <400> 57
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 20 25 30
 Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser
 35 40 45
 Gly Ser
 50
 <210> 58
 <211> 5
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 25
 <400> 58
 Pro Ala Ser Gly Ser
 1 5
 <210> 59
 <211> 6
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 35
 <400> 59
 Pro Asp Ala Ser Gly Ser
 1 5
 <210> 60
 <211> 7
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Enlazador
 45
 <400> 60
 Pro Asp Asp Ala Ser Gly Ser
 1 5
 <210> 61

	<211> 5 <212> PRT <213> Secuencia artificial
5	<220> <223> Enlazador <400> 61 Gly Gly Gly Gly Ser 1 5
10	<210> 62 <211> 10 <212> PRT <213> Secuencia artificial
15	<220> <223> Enlazador <400> 62 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 1 5 10
20	<210> 63 <211> 15 <212> PRT <213> Secuencia artificial
25	<220> <223> Enlazador <400> 63 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 1 5 10 15
30	<210> 64 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial
35	<220> <223> Enlazador <400> 64 Pro Ala Val Pro Pro Pro Gly Ser 1 5
40	<210> 65 <211> 14 <212> PRT <213> Secuencia artificial
45	<220> <223> Enlazador <400> 65 Pro Ala Val Pro Pro Pro Pro Ala Val Pro Pro Pro Gly Ser 1 5 10
50	<210> 66 <211> 20 <212> PRT <213> Secuencia artificial
55	<220> <223> Enlazador <400> 66

Pro Ala Val Pro Pro Pro Pro Ala Val Pro Pro Pro Pro Ala Val Pro
1 5 10 15
Pro Pro Gly Ser
20

<210> 67
<211> 8
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Enlazador

10 <400> 67
Thr Val Ser Asp Val Pro Gly Ser
1 5
<210> 68
<211> 14
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Enlazador

20 <400> 68
Thr Val Ser Asp Val Pro Thr Val Ser Asp Val Pro Gly Ser
1 5 10
<210> 69
<211> 20
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Enlazador

30 <400> 69
Thr Val Ser Asp Val Pro Thr Val Ser Asp Val Pro Thr Val Ser Asp
1 5 10 15
Val Pro Gly Ser
20
<210> 70
<211> 8
<212> PRT
35 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Enlazador

40 <400> 70
Thr Gly Leu Asp Ser Pro Gly Ser
1 5
<210> 71
<211> 14
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Enlazador

50 <400> 71
Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Gly Ser
1 5 10
<210> 72
<211> 20
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Enlazador

<400> 72
 Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp Ser Pro Thr Gly Leu Asp
 1 5 10 15
 Ser Pro Gly Ser
 20

5 <210> 73
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Enlazador

<400> 73
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
 1 5

15 <210> 74
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Enlazador

<400> 74
 Pro Ala Ser
 1

25 <210> 75
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Enlazador

<400> 75
 Thr Val Ala Ala Pro Ser
 1 5

35 <210> 76
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Enlazador

<400> 76
 Pro Ala Val Pro Pro Pro
 1 5

45 <210> 77
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Enlazador

<400> 77
 Thr Val Ser Asp Val Pro
 1 5

55 <210> 78
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Enlazador

5 <400> 78
Thr Gly Leu Asp Ser Pro
1 5
<210> 79
<211> 565
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

15 <400> 79
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 450 455 460
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 465 470 475 480
 Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
 485 490 495
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln
 500 505 510
 Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 515 520 525
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 530 535 540
 Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 545 550 555 560
 Val Glu Ile Lys Arg
 565

<210> 80

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 80

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 Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ala Trp Ala Ser Thr Leu Asp Ser 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 Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 81

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 81

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 Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ala Trp Ala Ser Ser Leu Tyr Glu 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 Tyr Cys Leu Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

15

<210> 82
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

5

<400> 82
 Glu Val Gln Leu Leu 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 Arg Asn Phe
 20 25 30
 Gly Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Ile Ser Ser Gly Thr Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Leu Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 83
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

10

<400> 83
 Gly Val Gln Leu Leu 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 Ala Trp Tyr
 20 25 30
 Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Glu Val Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

15

<210> 84
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Secuencia de señalización

<400> 84
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser

25

<210> 85
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Proteína de fusión

<400> 85

```

Gly Val Gln Leu Leu 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 Val Phe Pro Trp Tyr
 20      25      30
Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40      45
Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100      105      110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gln Val
 115      120      125
Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu
 130      135      140
Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met
 145      150      155      160
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 165      170      175
Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 180      185      190
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val Val Leu
 195      200      205
Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 210      215      220
Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly
 225      230      235      240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 245      250      255
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 260      265      270
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 275      280      285
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 290      295      300
Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 305      310      315      320
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 325      330      335
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 340      345      350
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 355      360      365
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 370      375      380
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

```

```

385          390          395          400
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
          405          410          415
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser Val Leu
          420          425          430
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
          435          440          445
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
          450          455          460
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
465          470          475          480
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
          485          490          495
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
          500          505          510
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
          515          520          525
Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
          530          535          540
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545          550          555          560
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
          565          570

```

<210> 86

<211> 572

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 86

```

Gly Val Gln Leu Leu 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 Val Phe Pro Trp Tyr
20      25      30
Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100     105     110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Gln
115     120     125
Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr
130     135     140
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly
145     150     155     160
Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165     170     175
Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu
180     185     190
Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val Val
195     200     205
Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
210     215     220
Ala Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg
225     230     235     240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

```

```

                245                250                255
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
                260                265                270
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                275                280                285
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                290                295                300
Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
305                310                315
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
                325                330                335
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
                340                345                350
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
                355                360                365
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
                370                375                380
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
385                390                395
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
                405                410                415
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser Val
                420                425                430
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
                435                440                445
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                450                455                460
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
465                470                475
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
                485                490                495
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                500                505                510
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
                515                520                525
Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
                530                535                540
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
545                550                555
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                565                570

```

<210> 87

<211> 342

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 87

```

Gly Val Gln Leu Leu 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 Val Phe Pro Trp Tyr
20          25          30
Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45
Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

```

```

100      105      110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Asp Ile
115      120      125
Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
130      135      140
Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp
145      150      155      160
Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
165      170      175
Leu Ile Tyr Ala Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
180      185      190
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
195      200      205
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Pro
210      215      220
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
225      230      235      240
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
245      250      255
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
260      265      270
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
275      280      285
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
290      295      300
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
305      310      315      320
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
325      330      335
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

```

<210> 88

<211> 343

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 88

```

Gly Val Gln Leu Leu 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 Val Phe Pro Trp Tyr
20      25      30
Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100      105      110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Asp
115      120      125
Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
130      135      140
Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly
145      150      155      160
Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
165      170      175
Leu Leu Ile Tyr Ala Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser

```

```

      180      185      190
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
      195      200      205
Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro
      210      215      220
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
      225      230      235      240
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
      245      250      255
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
      260      265      270
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
      275      280      285
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
      290      295      300
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
      305      310      315      320
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
      325      330      335
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      340

```

<210> 89
 <211> 340
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Proteína de fusión

10 <400> 89

```

Asp Ile Val Leu 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 Asp Tyr Asp
      20      25      30
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
      35      40      45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu
      65      70      75      80
Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp
      85      90      95
Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
      100      105      110
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
      115      120      125
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
      130      135      140
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
      145      150      155      160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
      165      170      175
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
      180      185      190
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
      195      200      205
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Val
      210      215      220
Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
      225      230      235      240
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe Pro Trp Tyr Asp Met
      245      250      255
Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

```

```

                260                265                270
Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
      275                280                285
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
      290                295                300
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
      305                310                315                320
Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
      325                330                335
Thr Val Ser Ser
      340

```

<210> 90

<211> 569

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 90

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
  1          5          10          15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
      20          25          30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
      35          40          45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
      50          55          60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
      100          105          110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
      115          120          125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
      130          135          140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
      145          150          155          160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
      165          170          175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
      180          185          190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
      195          200          205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
      210          215          220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
      225          230          235          240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
      245          250          255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
      260          265          270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
      275          280          285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
      290          295          300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
      305          310          315          320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
      325          330          335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

```

```

          340          345          350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
          355          360          365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
          370          375          380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385          390          395          400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
          405          410          415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
          420          425          430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Thr Val Ala
          435          440          445
Ala Pro Ser Gly Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
          450          455          460
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Val Phe
465          470          475          480
Pro Trp Tyr Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
          485          490          495
Glu Trp Val Ser Ser Ile Asp Trp His Gly Lys Ile Thr Tyr Tyr Ala
          500          505          510
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
          515          520          525
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
          530          535          540
Tyr Tyr Cys Ala Thr Ala Glu Asp Glu Pro Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly
545          550          555          560
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          565

```

<210> 91

<211> 443

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Humanizado

10 <400> 91

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1          5          10          15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
          20          25          30
Ser Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
          35          40          45
Gly Val Ile Trp Ala Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Met
          50          55          60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn Gln Val Val Leu
65          70          75          80
Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
          85          90          95
Arg Asp Pro Pro Ser Ser Leu Leu Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
          100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
          115          120          125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
          130          135          140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145          150          155          160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
          165          170          175
Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
          180          185          190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

```

```

      195              200              205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
  210              215              220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225              230              235              240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
      245              250              255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
  260              265              270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
  275              280              285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser Val Leu
 290              295              300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305              310              315              320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
      325              330              335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
  340              345              350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
  355              360              365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
  370              375              380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385              390              395              400
Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
      405              410              415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
  420              425              430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
  435              440

```

<210> 92

<211> 220

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Humanizado

10 <400> 92

```

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 Asn Ser
      20              25              30
Gly 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 Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
  50              55              60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65              70              75              80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
      85              90              95
Val His Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
      100              105              110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
      115              120              125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
  130              135              140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145              150              155              160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
      165              170              175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
      180              185              190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
      195              200              205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
  210              215              220

```

<210> 93

<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Humanizado

<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

10 Lys

<210> 94
<211> 571
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

5

<400> 94

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
		20					25						30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185						190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210				215					220					
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
				245					250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260					265						270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		275					280						285		
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	290				295						300				
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser

```

      355      360      365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370      375      380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385      390      395      400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
      405      410      415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
      420      425      430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      435      440      445
Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp
      450      455      460
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
465      470      475      480
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu
      485      490      495
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala
      500      505      510
Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
      515      520      525
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
      530      535      540
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr
545      550      555      560
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      565      570

```

<210> 95

<211> 577

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 95

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
      20      25      30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
      50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
      100      105      110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115      120      125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
      130      135      140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
      145      150      155      160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165      170      175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
      180      185      190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
      195      200      205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

```

```

210          215          220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225          230          235          240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
          245          250          255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
          260          265          270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
          275          280          285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
          290          295          300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305          310          315          320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
          325          330          335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
          340          345          350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
          355          360          365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
          370          375          380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385          390          395          400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
          405          410          415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
          420          425          430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
          435          440          445
Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala
          450          455          460
Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
465          470          475          480
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg
          485          490          495
Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
          500          505          510
Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro
          515          520          525
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
          530          535          540
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu
545          550          555          560
Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          565          570          575

```

Arg

<210> 96

<211> 583

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 96

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
          20          25          30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe

```

50		55		60	
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met					
	100		105		110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr					
	115		120		125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser					
	130		135		140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu					
145		150		155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His					
	165		170		175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val					
	180		185		190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val					
	195		200		205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys					
	210		215		220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu					
225		230		235	240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr					
	245		250		255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val					
	260		265		270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val					
	275		280		285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser					
	290		295		300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly					
305		310		315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile					
	325		330		335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val					
	340		345		350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser					
	355		360		365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu					
	370		375		380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro					
385		390		395	400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys					
	405		410		415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu					
	420		425		430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
	435		440		445
Lys Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala					
	450		455		460
Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr					
465		470		475	480
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile					
	485		490		495
Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln					
	500		505		510
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser					
	515		520		525
Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr					
	530		535		540
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr					
545		550		555	560
Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly					
	565		570		575
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg					
	580				

<210> 97

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 97

```

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 Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Pro Tyr
 20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
 35           40           45
Tyr Met Gly Tyr Trp Ala Pro Ser 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 Tyr Cys Gln Gln Asp Leu Tyr Pro Pro Phe
 85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100           105

```

<210> 98

<211> 575

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 98

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20           25           30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35           40           45
Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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
Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
 100           105           110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115           120           125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130           135           140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145           150           155           160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165           170           175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
 180           185           190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195           200           205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210           215           220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225           230           235           240

```

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro
 450 455 460
 Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
 465 470 475 480
 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile
 485 490 495
 Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 500 505 510
 Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg
 515 520 525
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 530 535 540
 Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp
 545 550 555 560
 Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 565 570 575

<210> 99

<211> 583

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 99

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Tyr Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr 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

Ala Arg Ser Ile Tyr Asp Asp Tyr His Val Asp Asp Tyr Tyr Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Tyr Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro
450 455 460
Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
465 470 475 480
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
485 490 495
Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln
500 505 510
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser
515 520 525
Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
530 535 540
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
545 550 555 560
Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
565 570 575
Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
580

<210> 100

<211> 591

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 100

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Tyr	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Thr	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Lys	Tyr	Val	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	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	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Asp	Asp	Tyr	His	Val	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120						125		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135						140			
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
			165						170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185						190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys
	210					215						220			
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
225					230					235					240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
			245						250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
			260					265						270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
		275					280					285			
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
	290					295						300			
Tyr	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			325						330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		340						345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385				390						395					400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
			405						410					415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
		420						425					430		
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
		435					440					445			
Lys	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro

450 455 460
 Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro
 465 470 475 480
 Ser Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
 485 490 495
 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile
 500 505 510
 Ser Asp Trp Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 515 520 525
 Leu Leu Ile Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg
 530 535 540
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 545 550 555 560
 Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp
 565 570 575
 Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 580 585 590

<210> 101

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 101

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 Arg Ala Ser Arg Pro Ile Ser Asp Trp
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Ala Trp Ala Ser Ser Leu Gln Gly 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 Tyr Cys Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 102

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 102

Gln Gln Glu Gly Trp Gly Pro Pro Thr
 1 5

15

<210> 103

<211> 1701

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Proteína de fusión

<400> 103

caggtgaccc tgagggagag cggccccgcc ctggtgaagc ccaccagac cctgaccctg 60
 acctgcacct tcagcggctt tagcctcagc acctccggca tgggcgtgag ctggatcagg 120
 cagccacccg gcaaaggcct ggagtggctg gccacatct actgggacga cgacaagagg 180
 tacaacccca gcctgaagag cgggctgacc atcagcaagg ataccagcag gaaccaggtg 240
 gtgctgacca tgaccaacat ggaccccggtg gacaccgcta cctactactg cgccaggagg 300

25

```

gagaccgtct tctactggta cttcgacgtg tggggaaggg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgcccctgg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc ccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccagagtgga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta cccagcgcac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 1320
acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aagaccgtgg ccgccccctc gggatccgac 1380
atccagatga ctacagagccc cagcagcctg agcgccagcg tgggcgatag ggtgaccatt 1440
acctgcaggg ccagccagag catcgacagc tacctgcact ggtaccagca gaagcccga 1500
aagggcccca agctcctgat ctacagcgcc agcgagctgc agagcggcgt gcctagcagg 1560
ttttctggca gcggcagcgg caccgacttc accctgacca tctccagcct gcagcccag 1620
gacttcgcca cctactactg ccagcaggtc gtgtggaggc ccttcacctt cggccagggc 1680
accaaggtgg agatcaagag g 1701

```

<210> 104

<211> 561

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 104

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1      5      10      15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20     25     30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35     40     45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50     55     60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100    105    110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115    120    125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130    135    140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145    150    155    160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165    170    175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180    185    190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195    200    205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210    215    220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225    230    235    240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

```

[illegible]

<210> 105
<211> 654
<212> DNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

10	<400> 105								
	gacatcgtgc	tgaccagag	cccctcttc	ctgagcgcaa	gcgtgggcga	tagggtgacc	60		
	atcacctgca	aggccagcca	gagcgtggac	tacgacggcg	acagctacat	gaactggtac	120		
	cagcagaagc	ccggcaaggc	ccccaaactg	ctgatctacg	ccgccacgaa	cctcgagtca	180		
	ggcattccca	gcaggtttag	cggcagcggc	agcggcaccc	actccacctt	cacaatcagc	240		
	agcctgcagc	ccgaggacat	cgccacctac	tactgcgcagc	agtgacaacga	ggacctctcc	300		
	accttcggac	agggcaccaa	ggtcgagatc	aagcgtacgg	tggccgcccc	cagcgtgttc	360		
	atcttcccc	ccagcgatga	gcagctgaag	agcggcaccc	ccagcgtggt	gtgtctgctg	420		
	aacaacttct	acccccggga	ggccaaggtg	cagtgggaag	tggacaatgc	cctgcagagc	480		
	ggcaacagcc	aggagagcgt	gaccgagcag	gacagcaagg	actccacctt	cagcctgagc	540		
	agcacctgca	ccctgagcaa	ggccgactac	gagaagcaca	aggtgtacgc	ctgtgaggtg	600		
	acccaccagg	gcctgtccag	ccccgtgacc	aagagcttca	accggggcga	gtgc	654		

<210> 106
<211> 1731
<212> DNA

15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión

20 <400> 106

```

caggtgaccc tgagggagag cggccccgcc ctggtgaagc ccacccagac cctgaccctg 60
acctgcacct tcagcgggctt tagcctcagc acctccggca tgggctgtgag ctggatcagg 120
cagccacccg gcaaaggcct ggagtggtctg gccacatct actgggacga cgacaagagg 180
tacaacccca gcctgaagag cgggtgacc atcagcaagg ataccagcag gaaccagggtg 240
gtgctgacca tgaccaacat ggaccccggtg gacaccgcta cctactactg cgccaggagg 300
gagaccgtct tctactggta cttcgacgtg tggggaaggg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgcccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgcccga gcagcagcct gggcaccacg 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc ccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctggt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccagggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg acctgaggt gaagtcaac 840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gcccaagacca agcccaggga ggagcagtag 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gcctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctggtg agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg agggccctgca caatcactac 1320
acccagaaga gcctgagcct gtccctggc aaggatcta ccgtggcagc accatccgga 1380
tctaccgtag cagcaccatc cggatccgac atccagatga ctacagagcc cagcagcctg 1440
agcgccagcg tgggcatag ggtgaccatt acctgcaggg ccagccagag catcgacagc 1500
tacctgcact ggtaccagca gaagcccgga aaggcccca agctcctgat ctacagcgcc 1560
agcgagctgc agagcggcgt gcctagcagg tttctggca gcggcagcgg caccgacttc 1620
acctgacca tctccagcct gcagcccgag gacttcgcca cctactactg ccagcaggtc 1680
gtgtggaggg ccttcacctt cggccagggc accaaggtgg agatcaagag g 1731

```

<210> 107

<211> 571

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 107

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1           5           10           15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20           25           30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35           40           45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50           55           60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100           105           110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115           120           125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130           135           140

```

Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145				150					155						160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165						170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
		195					200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
	210					215					220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225				230						235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			245						250					255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260					265					270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
		275					280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Val	Val	Ser	
	290				295					300					
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			325						330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355					360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
		370				375					380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385				390						395					400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405						410				415		
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Ser	Thr
		435				440						445			
Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp
		450				455					460				
Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp
465				470					475						480
Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asp	Ser	Tyr	Leu
			485						490				495		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
			500				505					510			
Ser	Ala	Ser	Glu	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		515					520					525			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu
		530				535					540				
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Val	Val	Trp	Arg	Pro	Phe	Thr
545				550					555						560
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg					
			565						570						

<210> 108

<211> 1755

<212> DNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 108

```

caggtgaccc tgagggagag cggccccgcc ctggtgaagc ccaccagac cctgaccctg 60
acctgcacct tcagcggcct tagcctcagc acctccggca tgggcgtgag ctggatcagg 120
cagccaccgc gcaaaggcct ggagtggtct gccacatct actgggacga cgacaagagg 180
tacaacccca gcctgaagag cgggctgacc atcagcaagg ataccagcag gaaccagggtg 240
gtgctgacca tgaccaacat ggaccccggt gacacgcta cctactactg cgccaggagg 300
gagaccgtct tctactggta cttcgacgtg tggggaaggg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccctg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgcccc gcagcagcct gggcaccag 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc ccccccctgcc ctgcccccca gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctggt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccagagtgga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg acctgaggt gaagttcaac 840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccaggga ggagcagtag 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccgtggtg agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtggt cagctgctcc gtgatgcacg aggccttcca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccttggc aaggatcta ccgtggcagc accatcagga 1380
tctaccgtgg cagcaccatc aggttcaaca gtatgtgctc cttctggatc cgacatccag 1440
atgactcaga gccccagcag cctgagcgcc agcgtgggag atagggtagc cattacctgc 1500
agggccagcc agagcatcga cagctacctg cactggtacc agcagaagcc cggaaaggcc 1560
cccaagctcc tgatctacag cgccagcgag ctgcagagcg gcgtgcctag caggttttct 1620
ggcagcgcca gcggcaccga cttcaccctg accatctcca gcctgcagcc cgaggacttc 1680
gccacctact actgccagca ggtcgtgtgg aggccttcca ccttcggcca gggcaccaag 1740
gtggagatca agagg 1755

```

<210> 109

<211> 579

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 109

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1             5             10             15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20             25             30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35             40             45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50             55             60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100            105            110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115            120            125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130            135            140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145            150            155            160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165            170            175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180            185            190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

```

	195		200		205										
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
	210					215					220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
			245						250					255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260						265				270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
	275						280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Val	Val	Ser
	290					295					300				
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			340					345					350		
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
		355					360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
	370					375					380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385					390					395					400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Lys	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405						410					415	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420						425				430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Ser	Thr
	435						440					445			
Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Thr
	450					455					460				
Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser
465					470				475						480
Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala
			485						490					495	
Ser	Gln	Ser	Ile	Asp	Ser	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly
			500						505				510		
Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Glu	Leu	Gln	Ser	Gly
	515						520					525			
Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
	530					535					540				
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln
545					550					555					560
Gln	Val	Val	Trp	Arg	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu
				565					570					575	
Ile	Lys	Arg													

<210> 110

<211> 1779

<212> DNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 110

```

caggtgaccc tgaggagag cggccccgcc ctggtgaagc ccaccagac cctgaccctg 60
acctgcacct tcagcggctt tagcctcagc acctccggca tgggcgtgag ctggatcagg 120
cagccacccg gcaaaaggct ggagtggctg gccacatct actgggacga cgacaagagg 180
tacaacccca gcctgaagag cgggctgacc atcagcaagg ataccagcag gaaccagggtg 240
gtgctgacca tgaccaacat ggaccccgctg gacaccgcta cctactactg cgccaggagg 300

```

```

gagaccgtct tctactggta cttcgacgtg tggggaaggg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gaccaccagc 420
ggcgccacag ccgcccctgg ctgcctgggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgtgt accgtgccc gacgagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt cccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccagagtgga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg ccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta ccccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcag aggcctgca caatcactac 1320
acccagaaga gcctgagcct gtccccctggc aagggatcta ccgtggcagc accatcagga 1380
tctaccgtgg cagcaccatc aggttcaaca gtatctgctc cttctggttc aacagtagct 1440
gctccttctg gatccgacat ccagatgact cagagcccca gcagcctgag cgccagcgtg 1500
ggcgataggg tgaccattac ctgcagggcc agccagagca tcgacagcta cctgcactgg 1560
taccagcaga agcccggaaa ggcccccaag ctctgatct acagcgccag cgagctgcag 1620
agcgcgctgc ctgacaggtt ttctggcagc ggcagcgga cgcacttcac cctgaccatc 1680
tccagcctgc agcccagga cttcgccacc tactactgcc agcaggtcgt gtggaggccc 1740
ttcaccttcg gccagggcac caagtgagag atcaagagg 1779

```

<210> 111

<211> 587

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Proteína de fusión

10 <400> 111

```

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1          5          10          15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20          25          30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35          40          45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50          55          60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg Asn 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 Arg Arg Glu Thr Val Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100          105          110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115          120          125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130          135          140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145          150          155          160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165          170          175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180          185          190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195          200          205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210          215          220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225          230          235          240

```

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Tyr Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Thr
435 440 445
Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr
450 455 460
Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser Asp
465 470 475 480
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
485 490 495
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Tyr Leu
500 505 510
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
515 520 525
Ser Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
530 535 540
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
545 550 555 560
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Val Trp Arg Pro Phe Thr
565 570 575
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
580 585

<210> 112

<211> 14

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlazador

10 <400> 112

Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser

1

5

10

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Enlazador

20 <400> 113

Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala

1

5

10

15

Pro Ser Gly Ser

20

<210> 114
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Enlazador

<400> 114
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Thr Val Ala Ala
 1 5 10 15
 Pro Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Gly Ser
 20 25

10

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión al antígeno que comprende un andamio de inmunoglobulina (Ig) que está enlazado a uno o más dominios variables sencillos de inmunoglobulina en donde la proteína de unión al antígeno posee por lo menos dos sitios de unión al antígeno, en donde por lo menos uno de los cuales proviene de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina y por lo menos uno de los cuales proviene de un dominio de VH/VL apareado, en donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina está enlazado al andamio de Ig por un enlazador de péptidos que comprende la SEQ ID NO: 78 o múltiplos de dicho enlazador.
2. La proteína de unión al antígeno según la reivindicación 1, en donde el enlazador es $(\text{TGLDSP})_n(\text{GS})_m$, en donde $n = 1-10$, y $m = 0-4$.
3. La proteína de unión al antígeno según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina es un dAb humano.
4. La proteína de unión al antígeno según cualquier reivindicación precedente, en donde la proteína de unión al antígeno tiene especificidad hacia más de un antígeno.
5. La proteína de unión al antígeno según cualquier reivindicación precedente, en donde el primer sitio de unión tiene especificidad hacia un primer epítipo en un antígeno y el segundo sitio de unión tiene especificidad hacia un segundo epítipo en el mismo antígeno.
6. La proteína de unión al antígeno según cualquier reivindicación precedente, en donde la proteína de unión al antígeno es capaz de unirse a IL-13.
7. La proteína de unión al antígeno según cualquier reivindicación precedente, en donde la proteína de unión al antígeno es capaz de unirse a IL-13 e IL-4.
8. La proteína de unión al antígeno según cualquier reivindicación precedente, en donde el andamio de Ig es un andamio de IgG.
9. La proteína de unión al antígeno según cualquier reivindicación precedente, en donde por lo menos uno de los dominios de unión al epítipo se une a albúmina de suero humana.
10. La proteína de unión al antígeno según cualquier reivindicación precedente para uso en medicina.
11. Una célula hospedante aislada transformada o transfectada que comprende una o más secuencias de polinucleótidos que codifican la proteína de unión al antígeno según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
12. Un método para la producción de una proteína de unión al antígeno según las reivindicaciones 1 a 9 en donde el método comprende la etapa de cultivar una célula hospedante según la reivindicación 11 y aislar la proteína de unión al antígeno.
13. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión al antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un método para mejorar la potencia de un dominio variable sencillo de inmunoglobulina cuando se sujeta a un andamio de inmunoglobulina (Ig), en donde el dominio variable sencillo de inmunoglobulina posee potencia reducida cuando se sujeta a un andamio de Ig sin un enlazador, en comparación con su potencia como dominio variable sencillo de inmunoglobulina desnudo, que comprende la etapa de añadir un enlazador de péptidos entre el andamio de Ig y el dominio variable sencillo de inmunoglobulina, en donde el enlazador de péptidos comprende la SEQ ID NO: 78 o múltiplos de dicho enlazador.

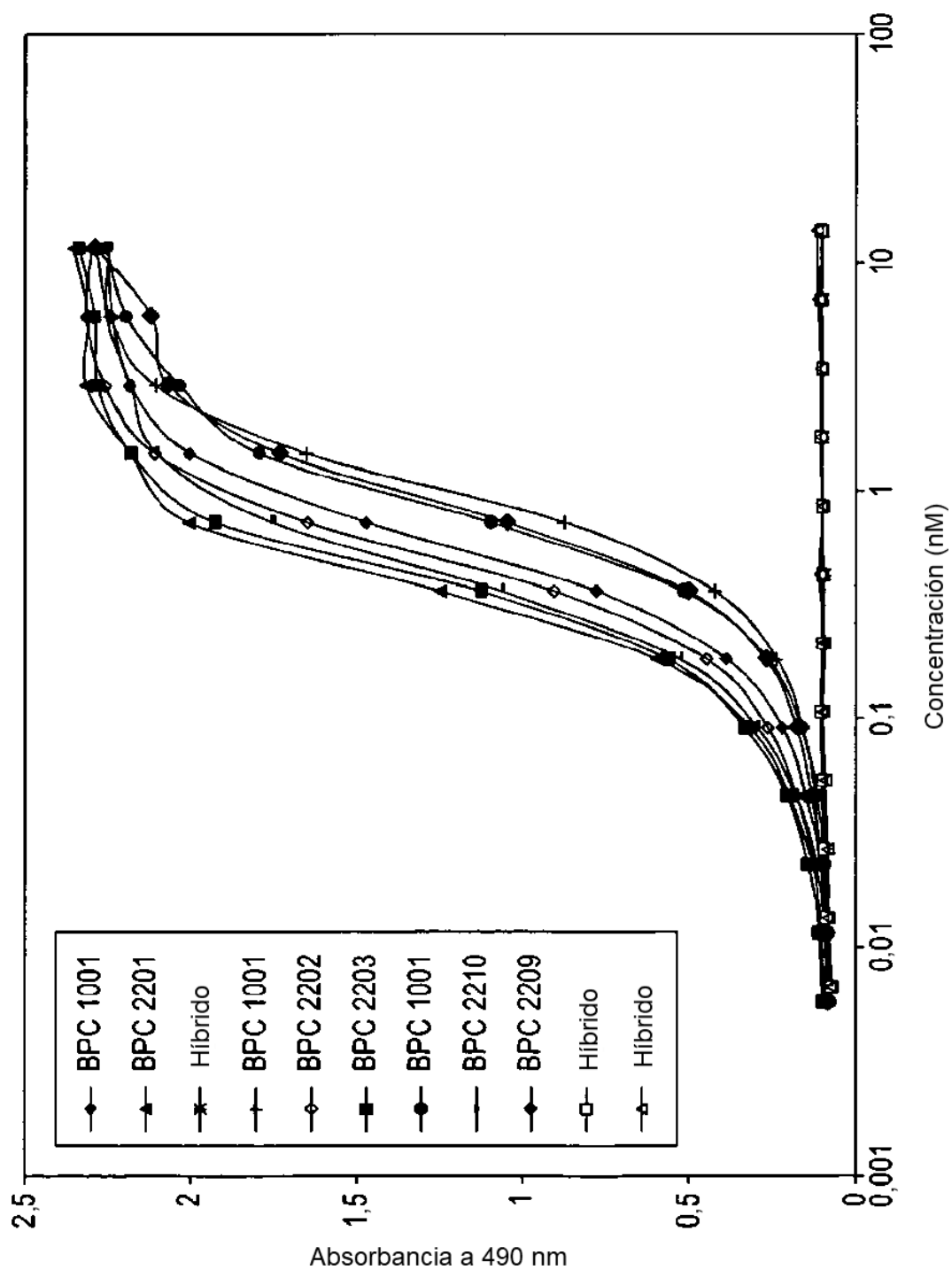


FIG. 1

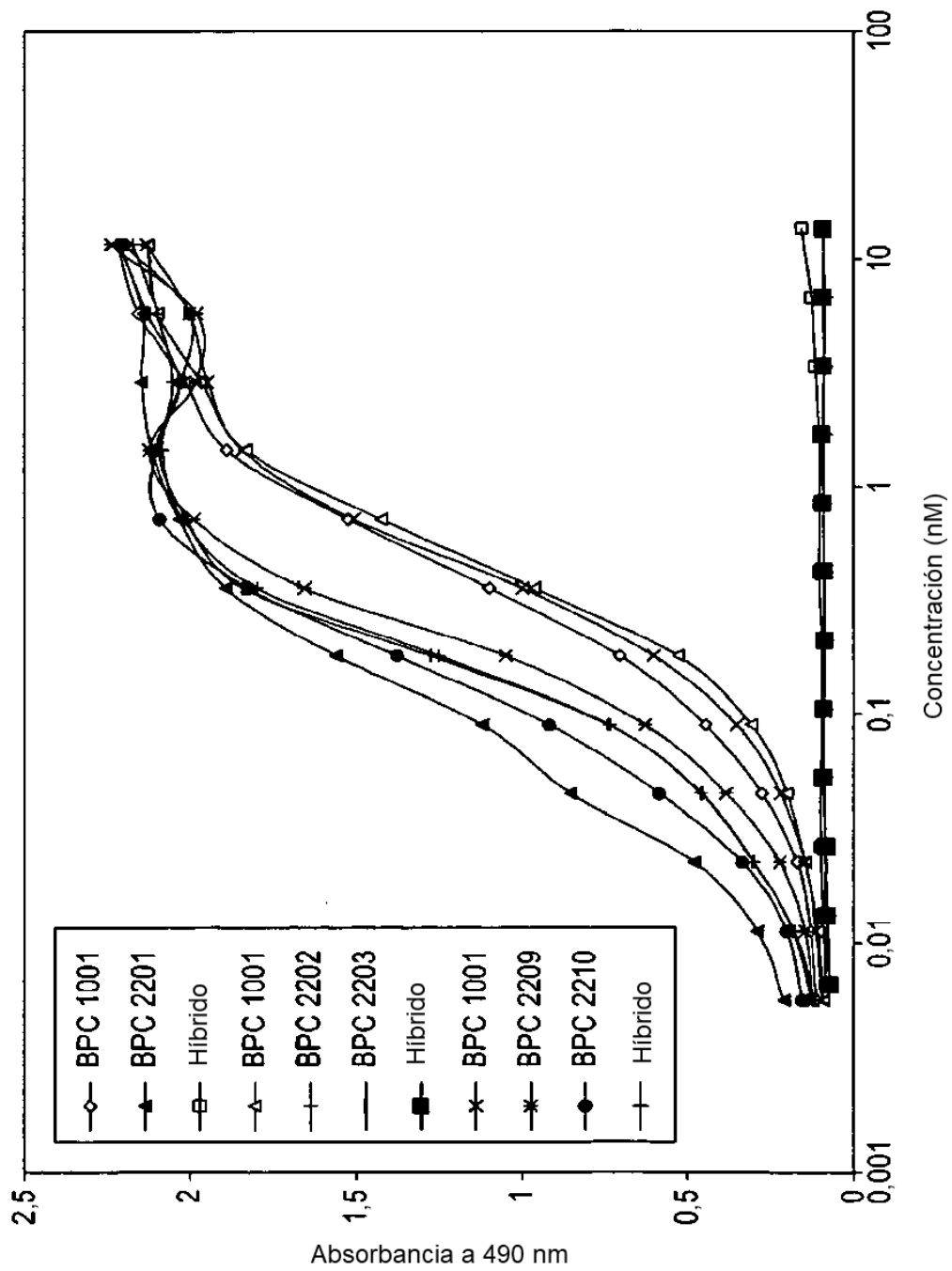


FIG. 2

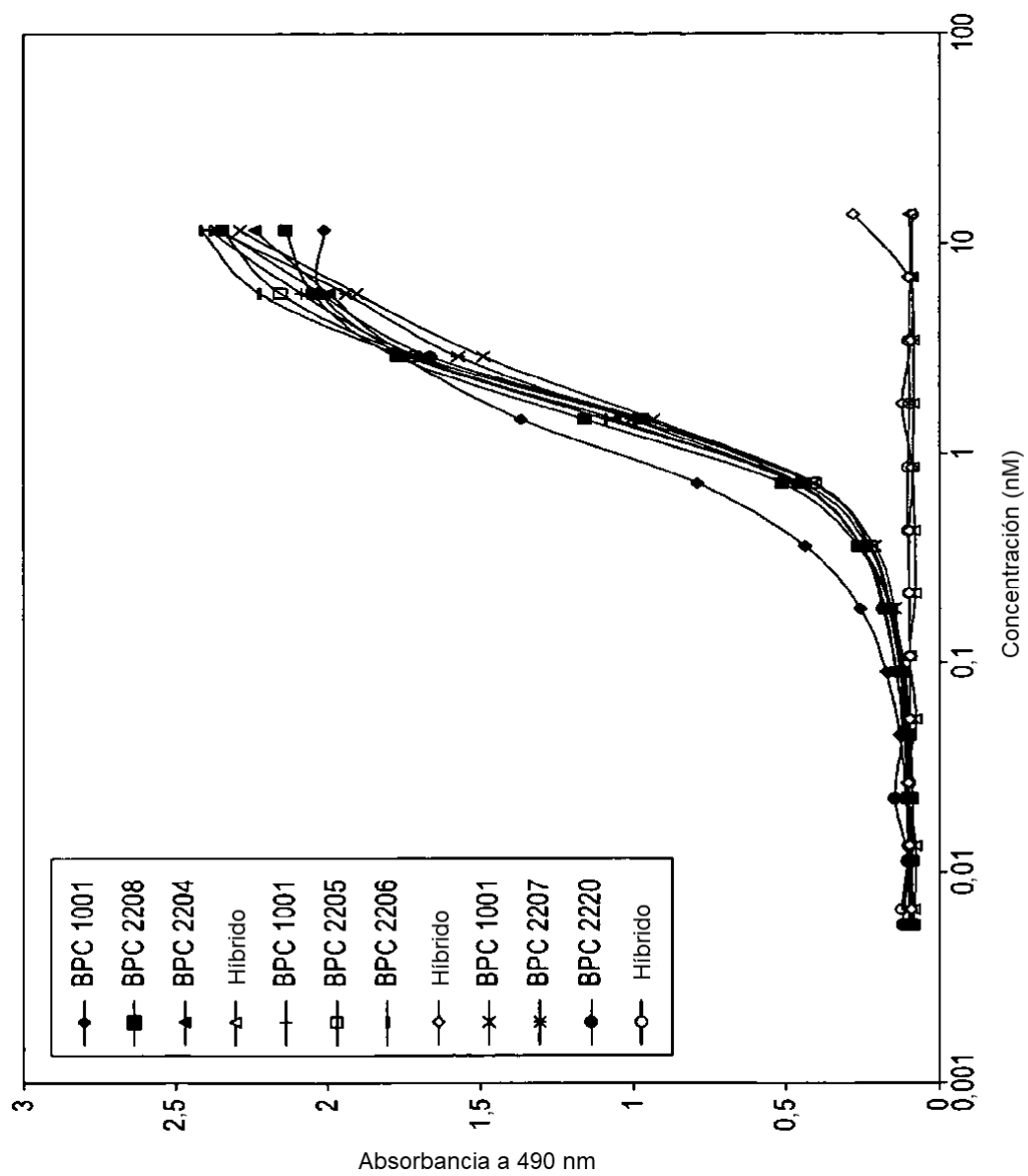


FIG. 3

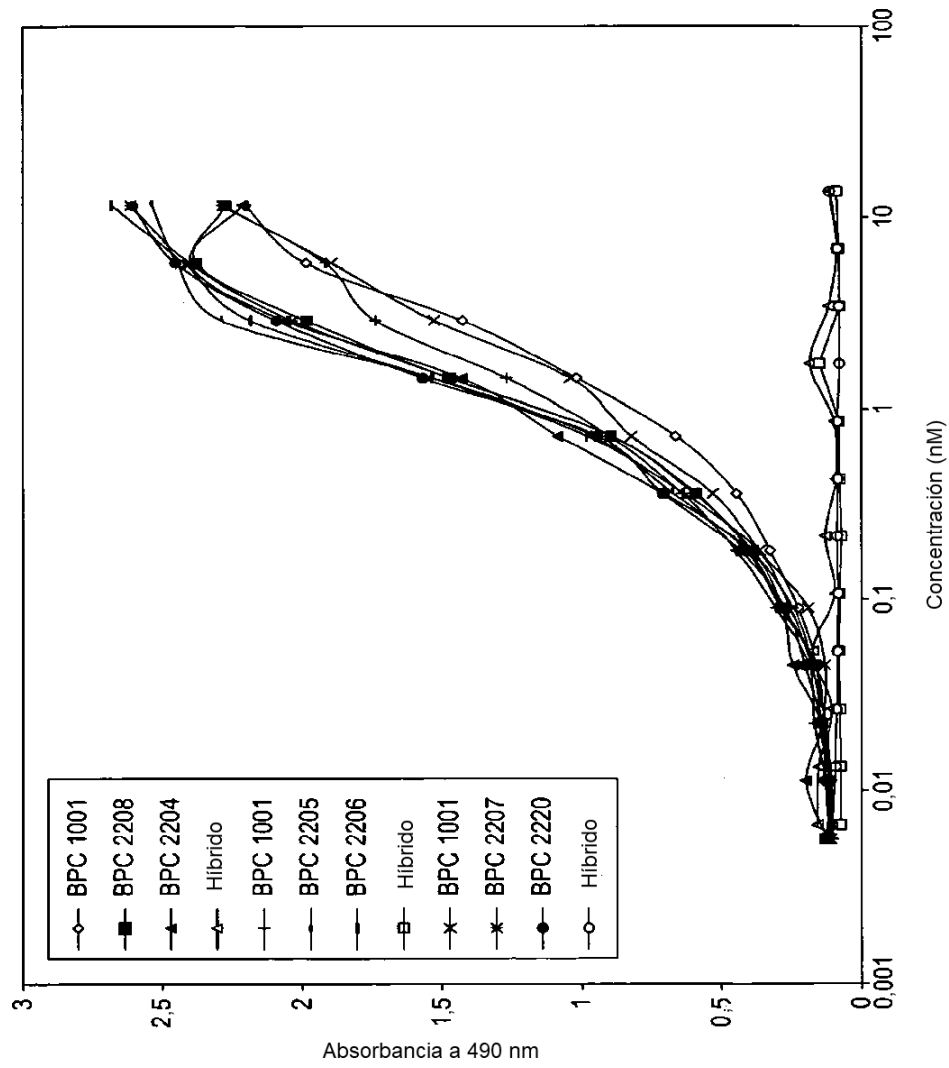


FIG. 4

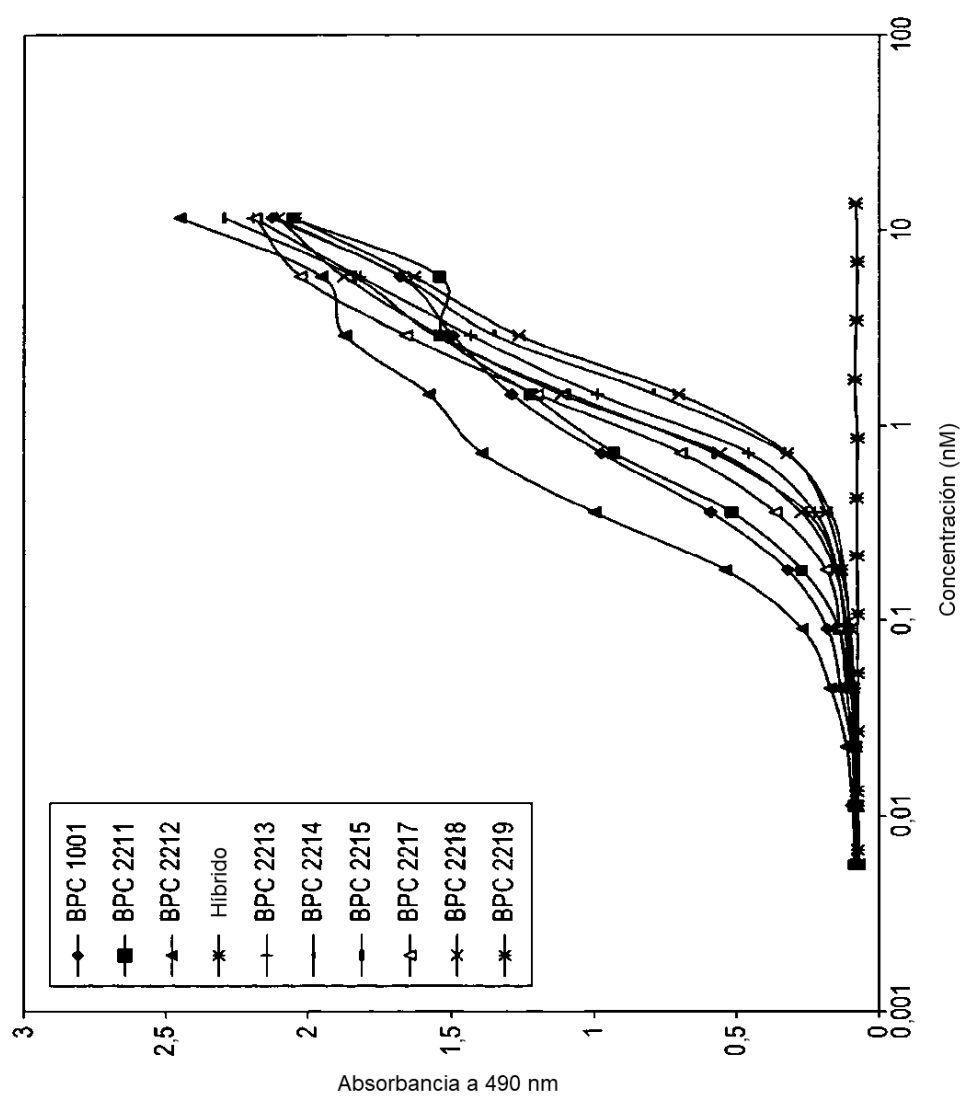


FIG. 5

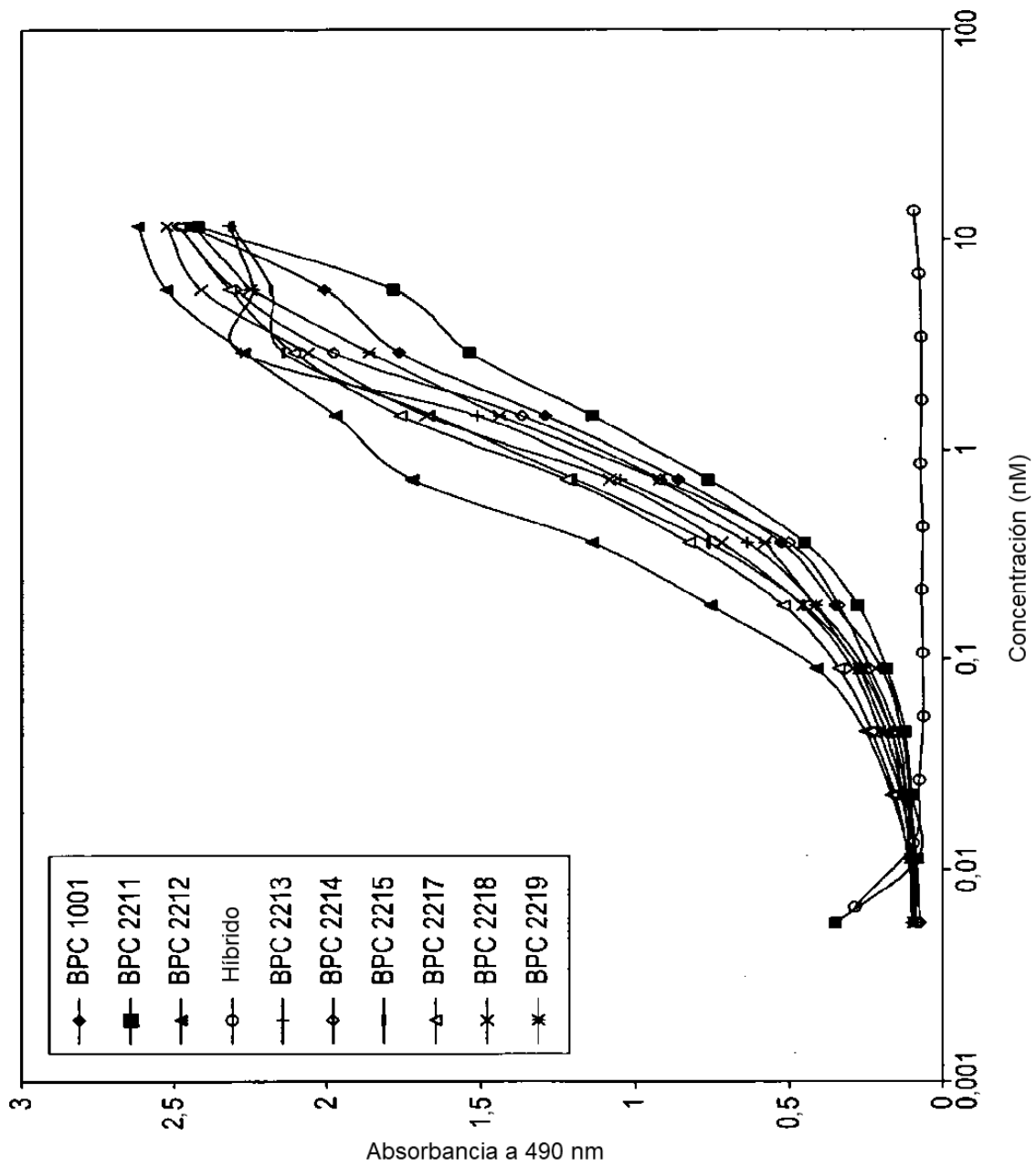


FIG. 6

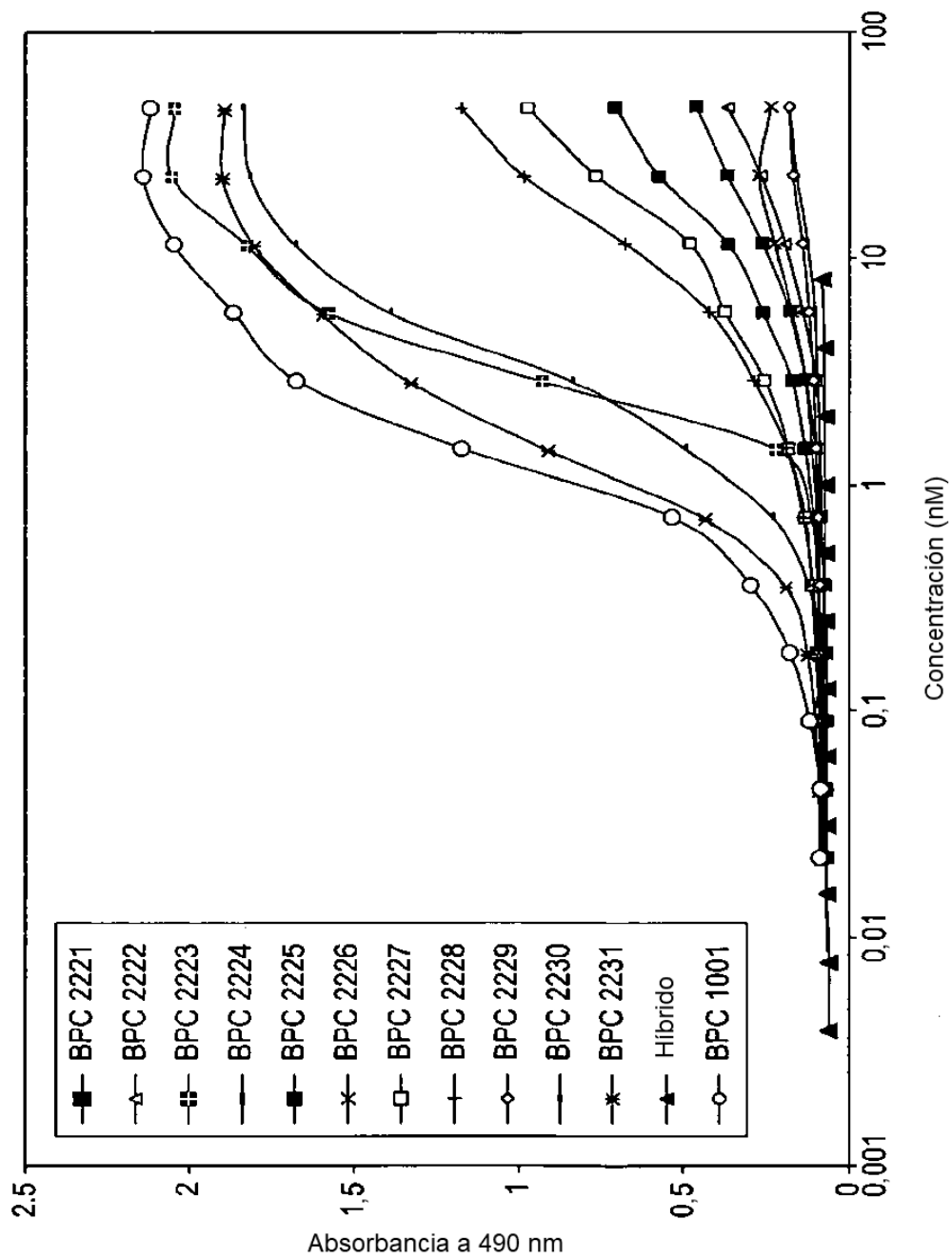


FIG. 7

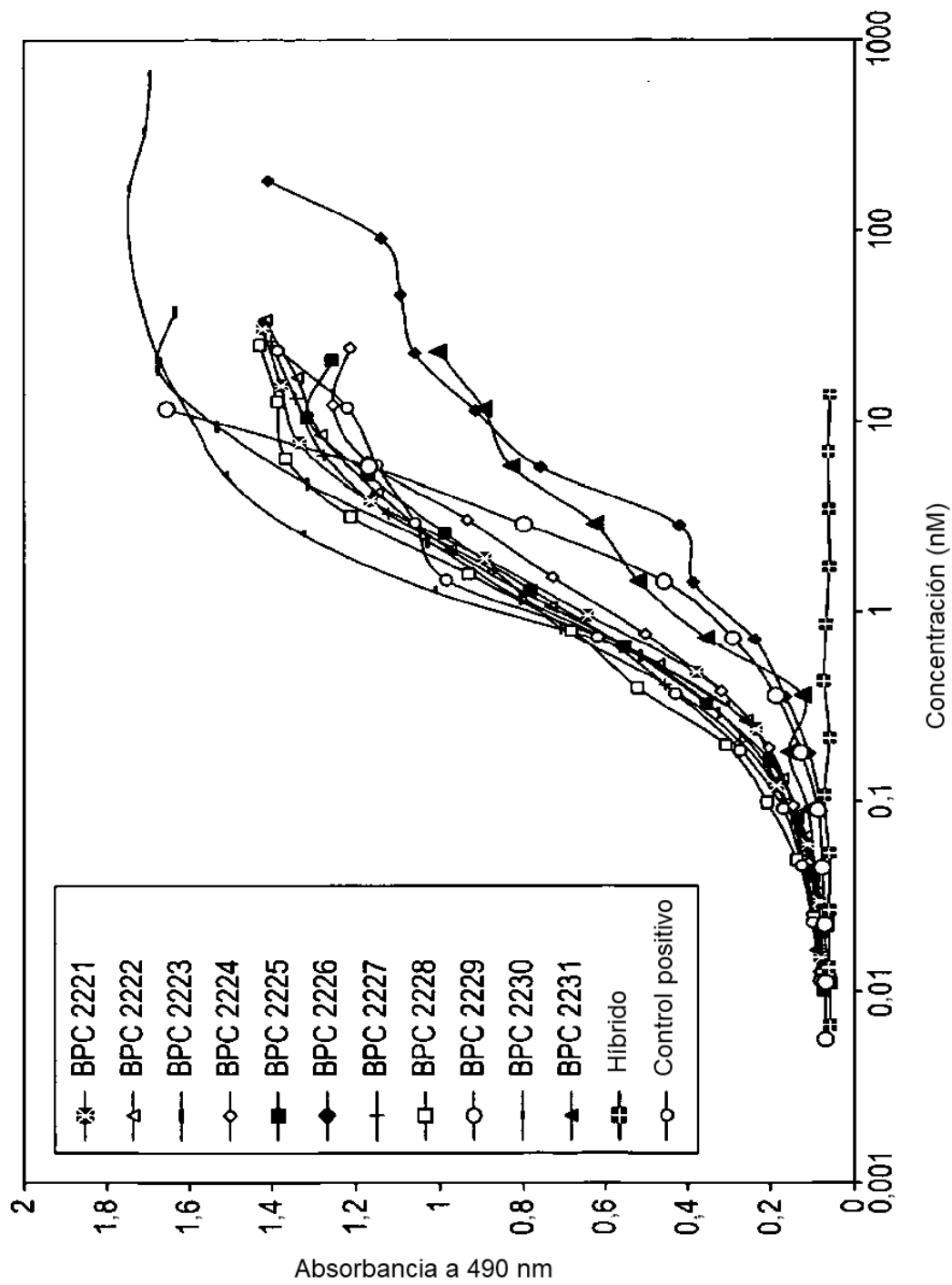


FIG. 8

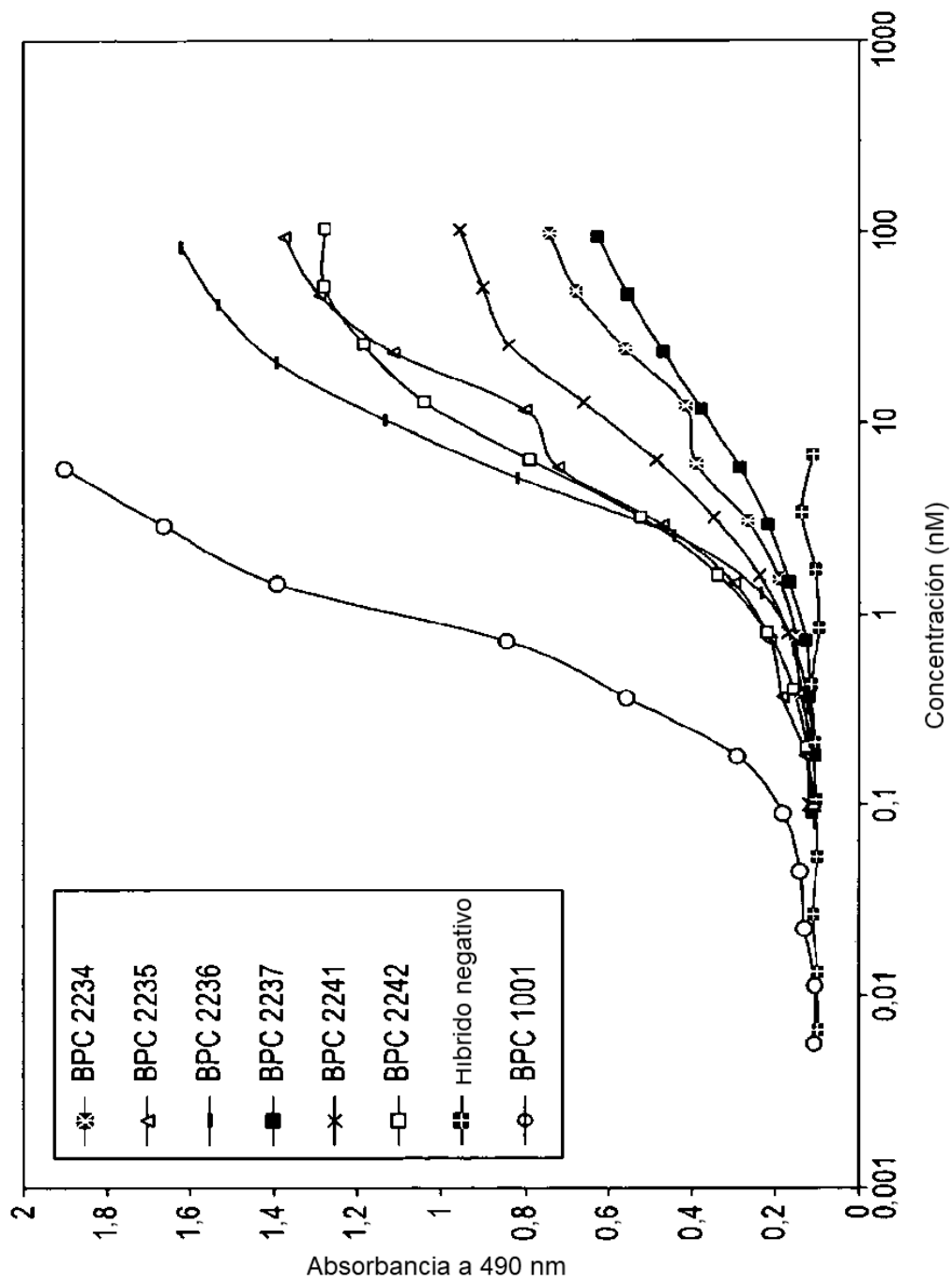


FIG. 9

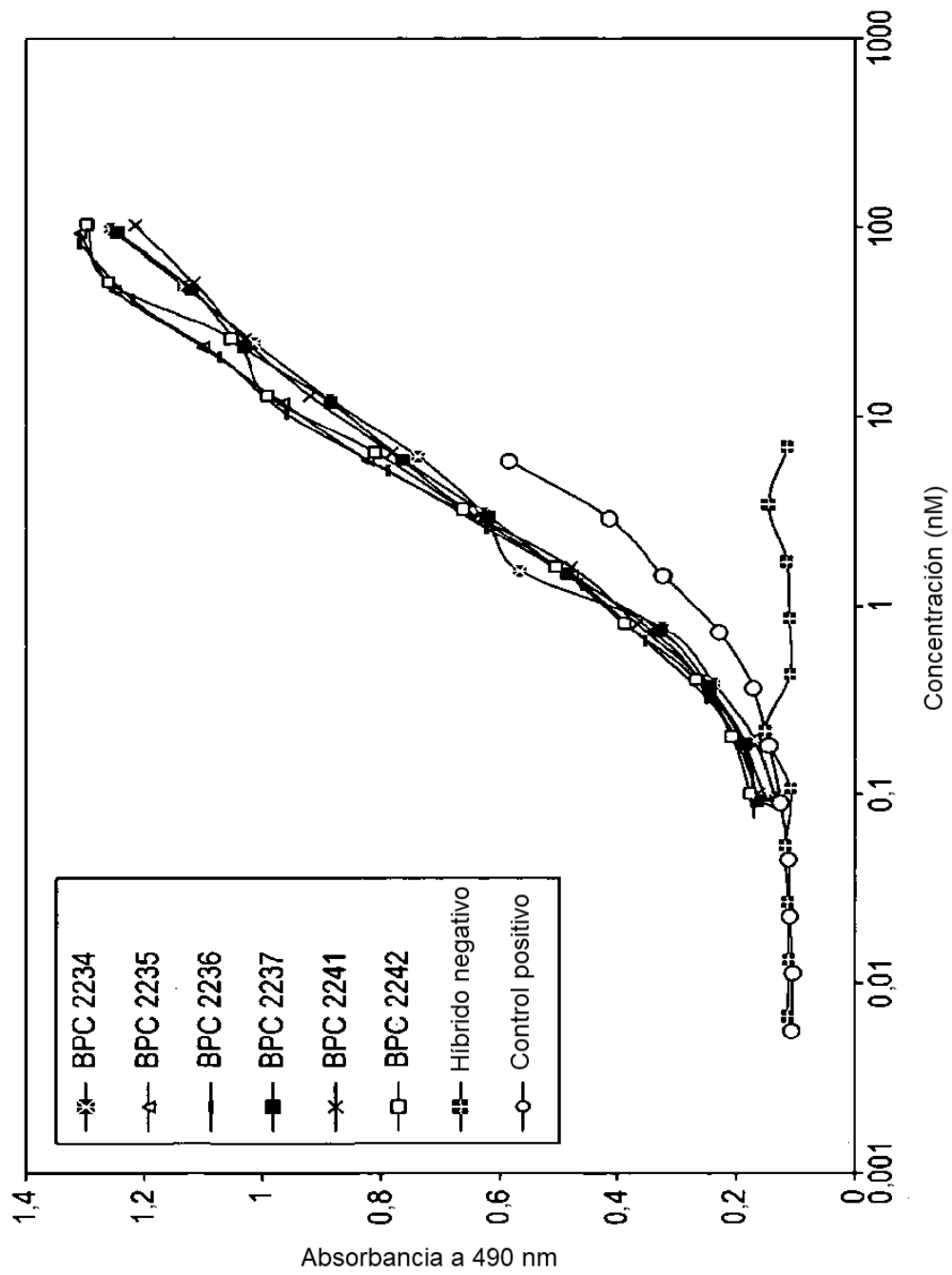


FIG. 10

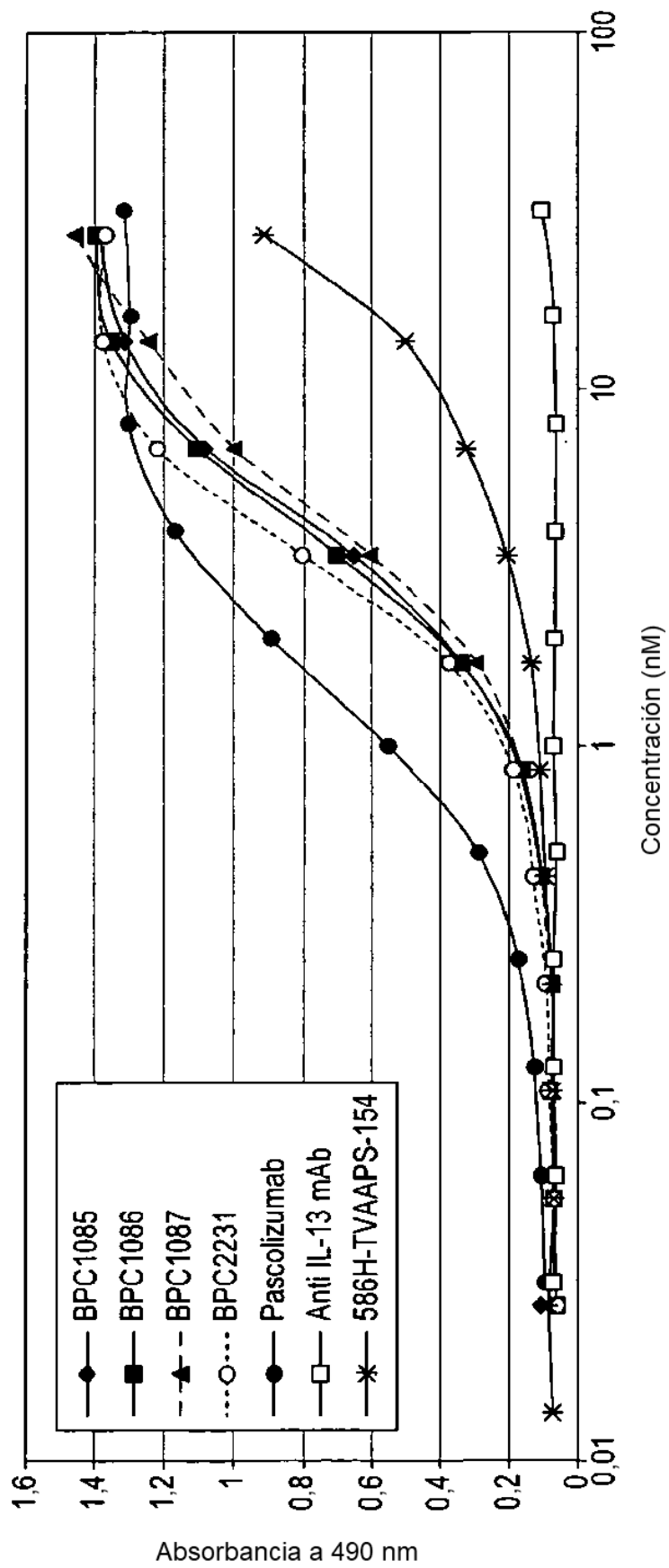


FIG. 11

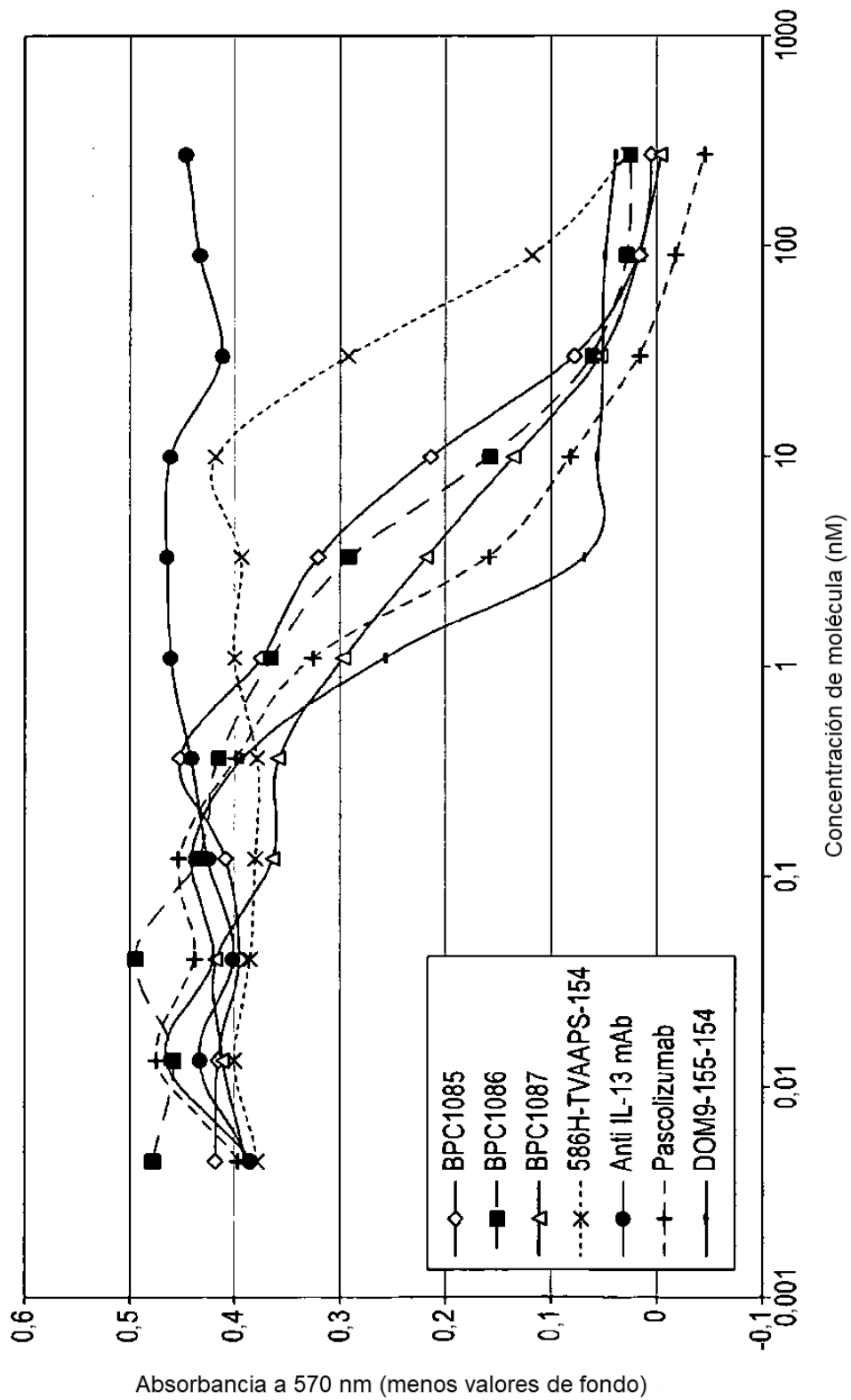


FIG. 12

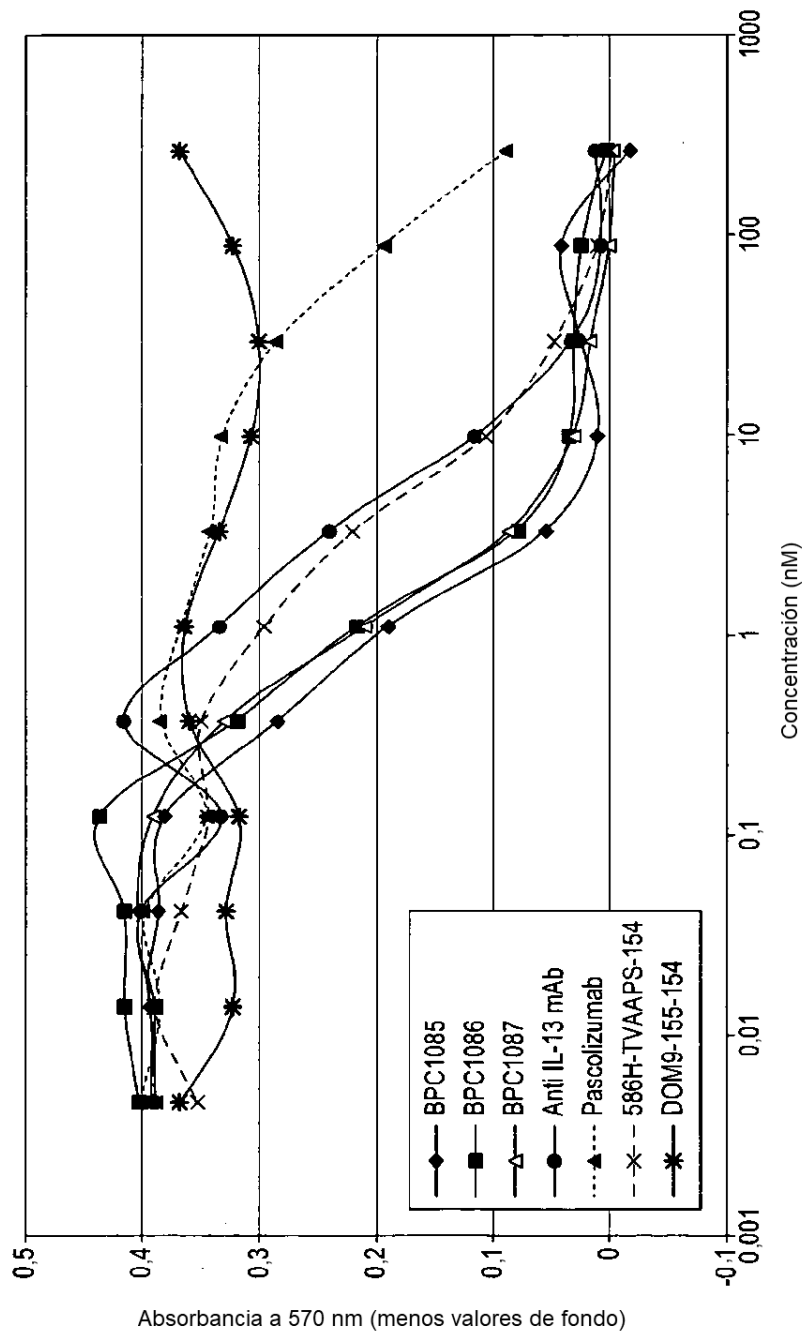


FIG. 13

